UNIVERSITÉ DE PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS - LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

THÈSE

1

POUR LE

DOCTORAT EN BIOLOGIE HUMAINE

MENTION PHYSIOLOGIE

PAR

NICOLE VIDON

ÉTUDE CRITIQUE DES MÉTHODES DE MESURE DE LA CINÉTIQUE DE LA SÉRUMALBUMINE EN BIOLOGIE HUMAINE

Présentée et soutenue publiquement le 1971

Président : J.-J. BERNIER Professeur
S. BONFILS Professeur
Y. NAJEAN Professeur Agrégé
} JURY

PARIS 1971

UNIVERSITÉ DE PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS - LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN BIOLOGIE HUMAINE

MENTION PHYSIOLOGIE

PAR

NICOLE VIDON

ÉTUDE CRITIQUE DES MÉTHODES DE MESURE DE LA CINÉTIQUE DE LA SÉRUMALBUMINE EN BIOLOGIE HUMAINE

Présentée et soutenue publiquement le

Président : J.-J. BERNIER Professeur
S. BONFILS Professeur
Y. NAJEAN Professeur Agrégé
} *JURY*

PARIS 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A ma Famille

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550408_0003

A Monsieur le Professeur J.J. BERNIER

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté

qui a su guider chacun de nos travaux avec beaucoup de compétence et de bienveillance, et en particulier celui-ci, pour lequel ses conseils furent extrêmement précieux. Qu'il trouve ici un témoignage de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur S. BONFILS

qui a bien voulu accepter de juger notre travail;
qu'il veuille bien croire à l'expression de nos
sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé Y. NAJEAN

qui nous a apporté ses conseils pour la
rédaction de cette thèse; qu'il veuille
bien accepter nos très sincères remerciements.

Le but de ce travail est l'étude du métabolisme d'une protéine : l'albumine, métabolisme vu sous l'angle de l'exploration fonctionnelle appliquable à la pathologie humaine.

En effet, nous avons étudié les différentes méthodes permettant de déterminer, pour l'albumine, la demi-vie, le pool et la quantité dégradée par jour afin de voir quelle était celle le mieux adaptée à un laboratoire de routine en même temps que la plus précise du point de vue symptomatologie pour aider le médecin à poser le diagnostic.

En plus, après avoir déterminé la vitesse de disparition du plasma de l'albumine, il était intéressant, pour le médecin, de savoir pour quelle raison cette vitesse avait pu augmenter chez tel malade : fuite de l'albumine dans l'estomac, dans l'intestin, dans l'ascite ; ces résultats complémentaires pouvaient apporter des renseignements très utiles pour l'établissement du diagnostic et même éventuellement pour la thérapeutique à suivre.

C'est cette étude complète que nous avons faite en suivant le schéma :

Introduction.

I - Etude générale du métabolisme des protéines.

I - Méthode expérimentale page 6

II - Différents principes de détermination de la demi-vie, du pool et du taux de dégradation de l'albumine.

I.

a) Méthode de STERLING courbe sanguine page IO

b) " de MATTHEWS " I4

c) " de VALLEE " 20

.../...

II.

a) Méthode de Sterling courbe urinaire page 25

b) " PEARSON, VEALL et VETTER " 30

III - Résultats expérimentaux.

A) Les demi-vies page 37

B) Les pools " 6I

C) la dégradation " 74

II - Détermination des fuites protéiques digestives.

A) Au niveau de l'estomac. " 99

B) " " de l'intestin. " I36

C) " " de l'ascite. " I53

III- Conclusions.

INTRODUCTION

C'est un fait acquis désormais qu'une fois synthétisée, chaque molécule de protéine est à nouveau détruite et remplacée par une autre molécule de protéine semblable et nouvellement synthétisée. C'est la balance de ces deux phénomènes : synthèse et destruction ou encore dégradation, qui détermine ce qu'on appelle "le pool" des protéines à chaque instant. Ce concept d'état dynamique des protéines, ou encore le "turnover" a été suggéré d'abord par BORSOOK et KEIGHLEY en 1935 (4) et a été vérifié ensuite expérimentalement par les travaux de SCHOENHEIMER (36, 37) et ses collaborateurs sur le métabolisme des protéines plasmatiques du lapin.

Normalement , chez un individu, la somme des molécules de protéines détruites et de celles nouvellement synthétisées est nulle à chaque instant. Il en résulte ce qu'on appelle un "état stable" c'est-à-dire que le pool des protéines, et par conséquent leur concentration dans les différents espaces liquidiens est constant.

L'importance du turnover des protéines plasmatiques est très grande. Il est probable que 20 à 25g de protéines plasmatiques sont synthétisées et détruites chaque jour chez l'homme normal, ce qui représente environ 10% de la masse totale des protéines présentes à chaque instant dans la circulation sanguine. Il a été établi par GITLIN, LANDING et WHIPPLE (12) qu'environ 4% de la production totale journalière d'énergie chez l'homme est utilisée pour la synthèse des protéines.

Avant que les isotopes ne soient devenus d'une utilisation courante en médecine pour les examens de laboratoire à des fins diagnostics, les recherches effectuées sur le métabolisme des protéines, et plus particulièrement sur le catabolisme, le seul accessible alors, furent d'abord qualitatives et ne détectaient que les pertes de grosses protéines. Puis des méthodes quantitatives apparurent, basées sur l'étude de la balance de l'azote.

.../...

Maintenant, grâce aux molécules marquées, il est possible de déterminer le taux de catabolisme et le taux de synthèse des protéines.

Notre travail ne rend compte de l'étude du métabolisme que d'une seule protéine : l'albumine.

La condition essentielle était de trouver une molécule marquée convenable, c'est-à-dire que le marqueur devait répondre à plusieurs critères :

I - Qu'il reste fixé sur la molécule marquée pendant toute la durée de vie de cette molécule.

2 - Que son introduction dans la molécule ne modifie pas les propriétés biologiques de cette dernière.

3 - Qu'il quitte l'organisme seulement lorsque la molécule porteuse serait détruite totalement.

4 - Qu'il ne soit pas réutilisé pour une nouvelle synthèse quelconque.

5 - Qu'il ait des caractéristiques physiques (période, rayonnement émis) permettant sa détection.

6 - Qu'il ne soit pas nocif pour l'homme receveur.

Deux sortes de marquage artificiel pouvaient être employés :

- l'un consiste à fixer un isotope sur des molécules, telles qu'un acide aminé, servant à la synthèse de l'albumine ; l'isotope utilisé devait être celui d'un atome toujours présent dans l'albumine c'est-à-dire N^{I5}, C^{I4}, H^{3} ou S^{35}. Ces marqueurs ont le désavantage d'être réutilisés continuellement par l'organisme.

- L'autre consiste à fixer le marqueur, tel que l'iode I3I, directement sur la molécule d'albumine in vitro.

C'est cette dernière molécule que nous avons utilisée dans toutes nos expériences.

.../...

Plusieurs méthodes de calcul des taux de catabolisme et de synthèse ayant déjà été proposées, nous n'avons pas cherché à en établir une nouvelle. Nous avons étudié les différentes méthodes afin de déterminer celle qui nous paraissait la plus juste au point de vue résultats et qui était assez simple pour pouvoir être utilisée en laboratoire comme un examen de routine pour la gastroentérologie.

Nous avons ensuite étudié plus particulièrement le métabolisme des protéines en relation avec l'appareil digestif : l'estomac, le tube intestinal et l'ascite, dans le but à la fois de déterminer les méthodes les plus appropriées à cette étude, et d'apprécier l'importance que peuvent avoir ces organes dans le métabolisme général des protéines.

Toutes ces études ont été conduites non pas dans l'intention de déterminer une méthode répondant à tous les critères de précision qu'exigerait l'étude la plus complète possible du métabolisme protéique, telle qu'on pourrait l'obtenir chez un animal mis pendant un temps prolongé dans des conditions métaboliques scientifiquement définies, mais dans l'intention de décrire une méthode adaptée aux exigences que pose l'étude du métabolisme protéique chez un malade atteint d'une maladie évolutive.

Ces exigences sont évidemment contradictoires : une étude complète exigerait des prélèvements nombreux pendant plusieurs semaines pendant lesquelles on devrait s'interdire toute thérapeutique pouvant modifier l'état du métabolisme protéique ; l'état de maladie exige au contraire qu'on respecte au maximum la tranquilité du malade, qu'on fasse une étude aussi brève que possible afin de réduire au minimum le temps pendant lequel le malade est maintenu dans des conditions stationnaires.

L'objet même de ce travail est de rechercher justement laquelle des méthodes respecte le mieux ces deux contraintes, tout en donnant les résultats les plus précis possibles.

En conclusion, il sera proposé un modèle simplifié du métabo-

.../...

lisme protéique, utilisant d'une part les données cinétiquesgénérales, d'autre part les résultats des études faites sur le tube digestif. Ce modèle permettra notamment d'exprimer la nature des influences perturbatrices qui, en pathologie viennent modifier les méthodes et rendre difficiles leur interprétation.

ETUDE GENERALE

DU

METABOLISME DES PROTEINES

ETUDE GENERALE DU METABOLISME DES PROTEINES.

Les différents modes de calcul que nous envisagerons plus loin nécessitent la même méthode expérimentale pour tous ; à ceci près que pour les uns il suffit d'avoir des prélèvements sanguins alors que pour les autres, il est nécessaire d'avoir aussi collecté les urines et les selles. Pour tous les malades, nous avons donc utilisé la même technique expérimentale complète.

I - METHODE EXPERIMENTALE.

- La veille de l'examen, on fait une injection intraveineuse de 2 cc de Vasurix en solution à 75%. En effet, l'iode est essentiellement fixé sur la tyrosine après dégradation de la molécule d'albumine ; il est excrété dans l'urine sous forme d'iode libre, de mono et di iodotyrosine, d'iodopeptides, en proportion variable, ceci peu de temps après dégradation de la molécule. Afin que tout l'iode radioactif ainsi libéré soit excrété dans les urines, il est nécessaire de saturer la thyroïde en iode avant de commencer l'épreuve : c'est la raison d'être de l'injection de vasurix. Certains auteurs, eux donnent journellement pendant toute la durée de l'étude, du lugol par la bouche, dans le même but.

- Le jour de l'injection, le malade est à jeun depuis la veille au soir c'est-à-dire depuis environ I4 heures.

Il reçoit par une injection intraveineuse rapide 60 µc de sérum albumine marquée à l'iode I3I.

- Nous faisons des prélèvements de IO cc de sang sur héparine IO', I5', 20', 24 h, 48h..... 240h. après l'injection pour dosage de la radioactivité.

- Nous recueillons les urines pendant IO jours en les groupant par unité de temps de 24 h. et en notant les valeurs des volumes respectifs.

- Nous recueillons les selles pendant IO jours en les groupant par unité de temps de 24h. et en notant les valeurs des poids respectifs.

- Nous dosons la radioactivité de chacun des prélèvements : plasma sanguin, urines et selles à l'aide d'un compteur à scintillations Picker.

.../...

- Tous les trois jours, nous faisons des prélèvements sanguins pour un dosage électrophorétique des protéines et de l'albumine.

- Le malade est pesé tous les jours.

Nous avons utilisé de la sérum albumine marquée à l'iode I3I venant du Centre National de Transfusion Sanguine, préparée selon la méthode de Mac FARLANE (26) qui est la meilleure méthode semble t'il. Cette sérum albumine ne contient pas plus d'un atome d'iode par molécule ; si la quantité d'iode était supérieure, il pourrait se produire que l'iode lui-même oxyde les groupes libres sulfhydryl de l'albumine, créant ainsi des ponts S = S.

Pour éviter aussi l'autoirradiation possible, on dilue la préparation dans de l'albumine non radioactive.

Il a été montré (55) chez des malades analbuminémiques que l'albumine convenablement iodée avait un métabolisme identique à celui des protéines naturelles.

Le dosage chimique de l'albumine plasmatique par électrophorèse fait au cours de l'épreuve n'est qu'un test de contrôle pour vérifier que le malade est bien en état métaboliquement stable durant toute l'épreuve : en effet, il ne doit pas y avoir de changement significatif dans les concentrations plasmatiques de l'albumine, dans le volume plasmatique et dans le poids du malade afin que la quantité chimique d'albumine dans chacun des espaces définis par les différentes méthodes qui vont suivre soit constante durant toute la durée de l'étude.

Cette méthode expérimentale permet la détermination de deux facteurs, reflets assez précis du métabolisme protidique.

.../...

a) La demi-vie après équilibration entre les différents compartiments albuminiques : c'est le temps nécessaire pour que la moitié de la sérum albumine soit dégradée. Elle varie selon la méthode utilisée comme nous le verrons plus loin.

Elle permet de déterminer la quantité de sérum albumine dégradée par unité de temps qui est prise, en général, égale à 24h.

b) Le "pool" de la sérum albumine : c'est la quantité totale de sérum albumine présente à un instant donné dans le corps c'est-à-dire la somme de la quantité d'albumine contenue dans l'espace intravasculaire et de la quantité d'albumine contenue dans le ou les espaces extravasculaires.

De nombreux chercheurs ont étudié ce problème.

Les valeurs normales données par les auteurs varient beaucoup. Ceci est dû à deux phénomènes :

I - Les méthodes de préparation de l'albumine marquée à l'iode étaient souvent différentes, certaines molécules ainsi préparées n'étaient pas métaboliquement intactes et la demi-vie en résultant n'était pas le reflet véritable du métabolisme de l'albumine humaine.

La masse atomique de l'élément fixé sur la protéine, I^{I3I} ou I^{I25} n'influe pas sur les résultats : I^{I3I} et I^{I25} donnent des résultats identiques à 2% près (KERR, DUBOIS et HOLM). Nous n'avons pas utilisé l'iode I25 comme marqueur, bien que sa conservation soit plus grande du fait que sa période est de 60 jours alors que celle de l'iode I3I est de 8,4 jours, et que par conséquent, la fréquence de renouvellement du stock d'albumine marquée pour le laboratoire serait diminuée, parce que justement la période de l'iode I25 est trop grande : le malade, d'une part se trouve donc irradié pendant plus longtemps,

.../...

d'autre part de ce fait même que le malade garde de la radioactivité pendant plus longtemps, il est plus difficile de faire différents examens utilisant des élements radioactifs au même malade.

2 - Les principes des calculs varient selon les hypothèses faites sur l'existence d'un ou plusieurs compartiments extravasculaires, et sur la dégradation des molécules d'albumine qui se fait soit uniquement sur le secteur vasculaire, soit sur l'albumine totale.

II - METHODES DE DETERMINATION DE LA DEMI-VIE ET DU POOL

La courbe de radioactivité plasmatique commence à décroître presqu' immédiatement après l'injection à la suite de deux phénomènes parallèles :

I) Le passage des molécules marquées dans l'espace interstitiel.

2) La dégradation métabolique des molécules marquées ; ce dernier processus est aussi la cause de la diminution de la radioactivité totale du corps et correspond à une secrétion urinaire U, et pour une faible part, à une perte fécale.

Il en résulte que les méthodes d'interprétation des résultats se divisent en deux groupes bien distincts :

I - Les méthodes n'utilisant que la courbe plasmatique.

2 - Les méthodes utilisant la courbe plasmatique et la courbe d'excrétions urinaire et fécale.

.../...

De plus, il existe la méthode simplifiée qui déduit le pourcentage de renouvellement de la seule courbe d'excrétion de l'iode.

Dans tous les modèles que nous allons étudier, les molécules d'albumine pénétrant d'un compartiment dans l'autre sont supposées se mélanger instantanément avec le contenu du compartiment receveur.

METHODES N'UTILISANT QUE LA COURBE PLASMATIQUE.

L'analyse des courbes d'activités spécifiques plasmatiques, après l'administration d'un traceur radioactif, en vue de déterminer le nombre des compartiments, leur taille, l'importance des échanges entre eux, a trouvé son expression la plus générale dans les travaux de M. BERMAN (23).

L'étude du métabolisme de la sérum albumine par W.V. BEEKEN (I), sur une période de 28 jours, envisage II solutions possibles à partir d'un modèle à trois compartiments ; l'étude de C.G. LEWALLEN et M. BERMAN (23) sur une période de 64 jours envisage de nombreuses solutions possibles à partir du même modèle.

L'objectif de notre travail étant de se tenir à des études plus brèves, sur des malades en cours d'évolution nous oblige à éliminer ces solutions générales, mais les solutions que nous avons étudiées, et qui sont étudiées ci-dessous, ne sont (évidemment) que des cas particuliers, des systèmes généraux proposés par ces auteurs.

A) METHODE DE STERLING.

Cette méthode admet que la sérum albumine est répartie dans deux compartiments et que le taux de catabolisme est identique dans l'un et l'autre compartiment.

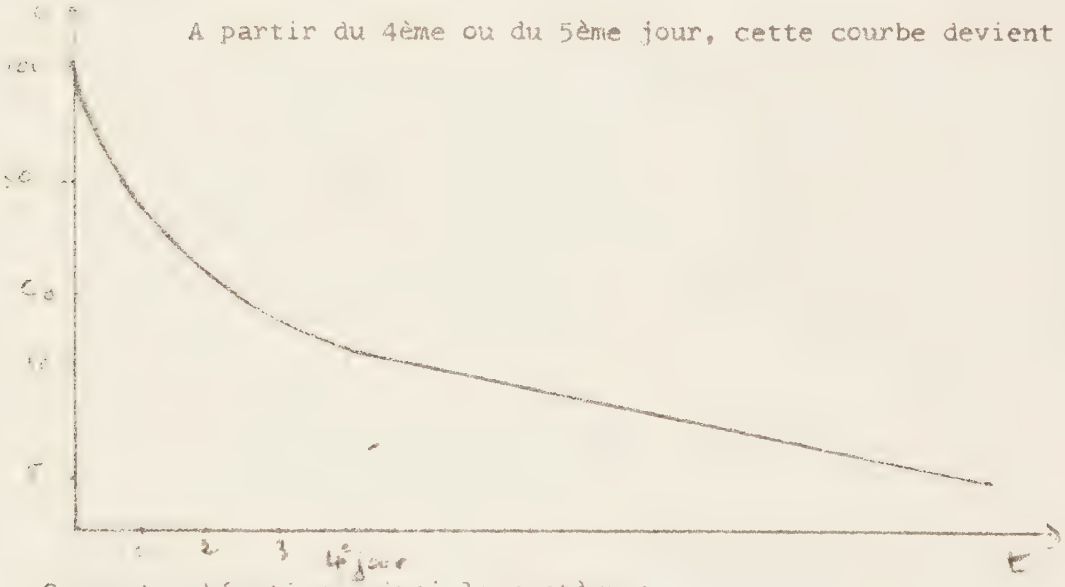
Toutes les radioactivités plasmatiques sont exprimées par rap-

port à la radioactivité du plasma, I5 minutes après l'injection intraveineuse de la sérum albumine prise comme unité.

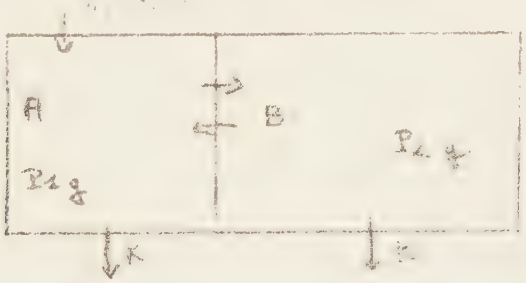
On trace, en coordonnées semi-logarithmiques, la courbe représentant la radioactivité plasmatique en fonction du temps.

$c = f(t)$

A partir du 4ème ou du 5ème jour, cette courbe devient linéaire.



On peut schématiser ainsi le système :



Le compartiment vasculaire A dans lequel se fait l'injection contient P I grammes d'albumine.

Le compartiment extravasculaire B, qui peut en fait, être composé de plusieurs compartiments, contient P2 grammes d'albumine.

.../...

La dégradation de l'albumine se fait sur les deux compartiments au même taux K.

Le 4ème ou le 5ème jour , l'équilibre dynamique est atteint entre les deux espaces A et B; seul le phénomène de dégradation intervient à chaque instant pour diminuer la radioactivité du compartiment A et du compartiment B, les activités spécifiques des deux compartiments restant égales.

Le fait que la courbe représentant la radioactivité plasmatique en fonction du temps devienne une droite en coordonnées semi-logarithmiques vers le cinquième jour montre que le processus de destruction de l'albumine plasmatique est une réaction du Ier ordre, c'est-à-dire dans lequel la quantité de sérum albumine transformée ΔC durant le laps de temps Δt est directement proportionnelle à la quantité C d'albumine présente.

$$-\frac{\Delta C}{\Delta t} = \frac{dc}{dt} = Kc$$

K est le taux de dégradation de la substance C c'est-à-dire la fraction du pool c dégradée par unité de temps t, que nous prenons égale à 24h.

Par intégration de cette équation différentielle, on obtient :

$$C_t = C_o e^{-Kt}$$

C_t indique la quantité de sérum albumine radioactive non dégradée au temps t par rapport au taux initial (dans nos expériences, celui de I5 minutes après l'injection).

$$\log_{IO} C_t = \log_{IO} Co - \frac{Kt}{2.302}$$

En coordonnées semi-logarithmiques la fonction C = f (t) est

.../...

une droite dont la pente K donne la valeur du taux constant de dégradation de la sérum albumine.

On extrapole au temps O la portion terminale de la courbe de décroissance plasmatique ; on considère l'intercepte Co comme représentatif de l'activité qui existerait dans le plasma au temps O si seul l'effet de distribution dans les deux espaces extravasculaire et vasculaire avait eu lieu, c'est-à-dire que l'activité spécifique est identique dans les deux compartiments et qu'il n'y a pas encore dégradation de l'albumine.

donc :

$$Co = \frac{P^*_I}{P^*_I + P^*_2} = \frac{P_I}{P_I + P_2}$$

P^*_I et P^*_2 étant les radioactivités globales des deux espaces A et B.

Par cette méthode, les calculs sont donc les suivants :

- Volume plasmatique $V = \frac{\text{quantité injectée Qi}}{\text{I000 x cpm/cc à I5'}}$ litres.

Certains auteurs utilisent plutôt la formule :

$$V = \frac{\text{quantité injectée Qi}}{\text{I000 x cpm/cc à I5'}} \times \text{I,02 litres}$$

afin de tenir compte du fait que I5 minutes après l'injection de sérum albumine, 2% environ de la radioactivité a déjà disparu du compartiment vasculaire.

Personnellement nous n'avons pas tenu compte de ce facteur, considérant que son importance était négligeable : en effet, il intervenait de la même façon, quelle que soit la méthode de calcul utilisée

.../...

pour connaître les pools vasculaire et extravasculaire de la sérum albumine et la quantité d'albumine dégradée par jour ; il aurait suffitde multiplier tous nos résultats par I,02. Le but de notre travail étant de comparer différentes méthodes de calcul basées sur différentes hypothèses, ce facteur I,02 était donc négligeable.

- pool vasculaire P_I grammes = V x concentration chimique plasmatique de l'albumine.

- pool total de l'albumine : $P_I + P_2 = \frac{P_I}{Co}$ grammes.

Soit par kilogramme de poids $\frac{P_I}{Co \times Pd}$

- Albumine dégradée par jour : $\frac{(P_I + P_2) \times 0,693}{t\ I/2}$ grammes.

et par kilogramme de poids : $\frac{(P_I + P_2) \times 0,693}{t\ I/2 \times Pd}$

Pd étant le poids du sujet étudié.

B - <u>METHODE DE MATTHEWS</u> : c'est la méthode de Compbell modifiée (45).

Cette méthode est basée sur un système mamillaire à multiples compartiments.

L'injection de la molécule marquée à l'aide d'un isotope est faite dans le compartiment central I. Ce compartiment I est relié à d'autres compartiments 2. 3....., non reliés entre eux , par des flux bidirectionnels correspondant à des taux k_I, k_2, k_3....

Le compartiment I comporte en plus un flux unidirectionnel correspondant à un taux km vers un dernier compartiment U, qui, dans l'expérimentation qui nous intéresse, est représenté par les urines

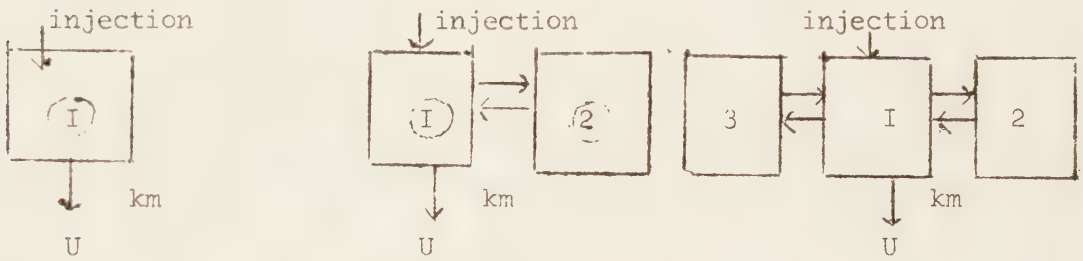
.../...

et les selles.

La courbe représentant la concentration C de l'élément radioactif en fonction du temps dans le compartiment I est une seule exponentielle s'il n'existe aucun des autres compartiments 2,3....

S'il existe seulement les compartiments I et 2, la courbe sera la somme de deux exponentielles.....

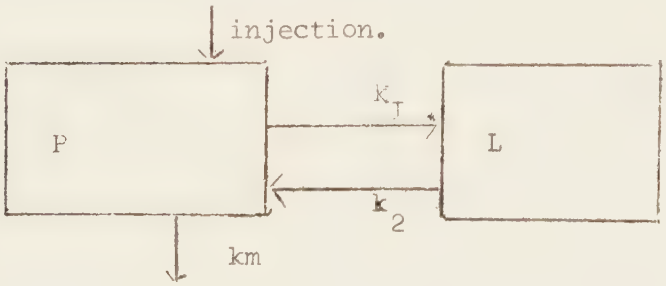
Schématisons :



I exponentielle. 2 exponentielles 3 exponentielles.

$C = Ae^{-kmt}$ $C = A_I e^{-\alpha_I t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}$ $C = A_I e^{-\alpha_I t} + A_2 e^{-\alpha_2 t} + A_3 e^{-\alpha_3 t}$

En effet supposons qu'il existe les 2 compartiments I et 2, ou encore P et L, entre lesquels existent les flux correspondant aux taux k_I et k_2.



.../...

BERSON et YALOW (3) font l'hypothèse suivante dans le cas de l'albumine : le taux d'excrétion urinaire du marqueur est à chaque instant proportionnel à la concentration du marqueur dans le plasma pendant la même période de temps c'est-à-dire que pendant l'intervalle de temps dt, il y aura une variation de la quantité de marqueur dp tel que :

$$\frac{dp}{dt} = -(km + k_I)\,p + k_2 l \qquad (I)$$

p étant la concentration du marqueur dans le compartiment P à l'instant t et l la concentration du marqueur dans le compartiment L au même instant t.

On peut écrire aussi que la variation de la concentration du marqueur dl dans le compartiment L pendant l'intervalle de temps dt est égale à :

$$dl = (k_I p - k_2 l)\,dt$$

ou encore $\frac{dl}{dt} = k_I p - k_2 l \qquad (2)$

De ces deux équations différentielles, on déduit l'équation donnant la concentration p du marqueur dans le compartiment P en fonction du temps :

$$P = C_I e^{-\alpha_I t} + C_2 e^{-\alpha_2 t}$$

et la concentration l du marqueur dans le compartiment L en fonction du temps :

$$l = Q_I \left(e^{-\alpha_I t} - e^{-\alpha_2 t}\right)$$

avec $\alpha_2 > \alpha_I$.

.../...

et les valeurs des coéfficients :

$$\alpha_I = \frac{I}{2} \left(km + k_1 + k_2 - \sqrt{(km + k_I + k_2)^2 - 4\ km\ k_2}\right)$$

$$\alpha_2 = I/2 \left(km + k_I + k_2 + \sqrt{(km + k_I + k_2)^2 - 4\ km\ k_2}\right).$$

$$C_2 = \frac{k_2 - \alpha_I}{\alpha_2 - \alpha_I}$$

$$C_2 = \frac{\alpha_2 - k_2}{\alpha_2 - \alpha_I}$$

et $$\alpha_I = \frac{k_I}{\alpha_2 - \alpha_I}$$

$$km = \frac{\alpha_I\ \alpha_2}{k_2} \qquad \frac{I}{\frac{C_I}{\alpha_I} + \frac{C_2}{\alpha_2}}$$

S'il existait trois compartiments et non deux, on pourrait démontrer que la valeur de la constante km est :

$$km = \frac{I}{\frac{C_I}{\alpha I} + \frac{C_2}{\alpha 2} + \frac{C_3}{\alpha 3}}$$

Plus généralement dans un système multicompartimental en interconnexion complète, lorsque le sujet est en état d'équilibre dynamique, on peut écrire encore que le transfert du traceur hors du compartiment considéré est une réaction du Ier ordre.

.../...

On obtient alors un jeu d'équations qui décrit complètement la cinétique du traceur :

$$\frac{dR_I}{dt} = k_I \quad R_I + k_{2I} R_2 + \dots + k_{nI} R_n$$

$$\frac{dR_2}{dt} = k_{I2} \quad R_I - k_{22} R_2 + \dots + k_{n2} R_n$$

$$\frac{dRn}{dt} = k_{In} R_I + k_{2n} R_2 \dots + k_n R_n$$

Ri étant la radioactivité de l'élément dans le compartiment i.
kij étant le flux de l'élément radioactif du compartiment i vers le compartiment j.
La solution de ce système a la forme d'une somme d'exponentielles.

Dans la méthode de calcul précédente, celle de STERLING, le taux de remplacement des protéines était obtenu par la formule $k = \frac{0,693}{t\ I/2}$, t I/2 étant calculé par la pente finale de la courbe donnant la concentration radioactive du plasma en fonction du temps.

Nous avons donc $k = \alpha_I$.

Il est clair que les deux taux k et km sont différents, mais le taux k s'applique au pool total de la sérum albumine alors que le taux km ne s'applique qu'au pool vasculaire de la sérum albumine. Il se pourra donc, il se devrait même, que les quantités d'albumine dégradée par jour soient égales d'après ces deux méthodes. Nous verrons dans le chapitre suivant ce qu'il en est.

Les calculs seront donc les suivants :

.../...

Les radioactivités du plasma sont toujours exprimées par rapport à celle correspondant à I5 minutes après l'injection prise comme référence. On trace la courbe C = f (t) en coordonnées semi-logarithmiques, on décompose la courbe ainsi obtenue en autant d'exponentielles qu'il en veut bien apparaître. Ce nombre, nous l'avons constaté ainsi que d'autres auteurs, n'est pas le même pour tous les malades étudiés ; il varie de I à 3 ; le plus souvent d'ailleurs, il y a deux exponentielles et rarement une heureusement. En effet, s'il y a veit une seule exponentielle, cela signifierait que km = α_I donc que $k_I = 0$, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de transfert d'albumine vers les tissus.

En terme de physiologie, cela voudrait dire : I) soit qu'il n'y a pas de sortie d'albumine du plasma vers le compartiment extravasculaire.

2) soit que l'équilibre entre poolsvasculaire et extravasculaire est instantané.

3) Soit qu'il y a catabolisme immédiat dans le compartiment L, des molécules venant du compartiment P.

Toutes ces hypothèses semblent aussi invraisemblables l'une que l'autre.

Ces différentes exponentielles ont des constantes de temps α_I, α_2, α_3, et des coéfficients C_I, C_2, C_3 c'est-à-dire qu'une courbe représentant la radioactivité du plasma peut se mettre sous la forme :

$$C = C_I e^{-\alpha_I t} + C_2 e^{-\alpha_2 t} + C_3 e^{-\alpha_3 t}$$

Le coéfficient de dégradation de l'albumine K est alors égal à :

$$K = \frac{I}{\frac{C_I}{\alpha_I} + \frac{C_2}{\alpha_2} + \frac{C_3}{\alpha_3}} \quad \text{ou encore} \quad K = \frac{I}{\sum \frac{Ci}{\alpha i}}$$

.../...

Ce coéfficient de dégradation permet de calculer une demi-vie.

$$t\ I/2 = \frac{0,693}{K}$$

Le volume plasmatique V et le pool vasculaire P_I de la sérum albumine se calculent selon la méthode précédente de STERLING.

La dégradation de l'albumine ne se faisant que sur le compartiment vasculaire, la quantité d'albumine dégradée par jour sera :

P_I x k grammes, soit par kilogramme de poids : $\frac{P_I \times k}{Pd}$

C - DECOMPOSITION DE LA COURBE SANGUINE EN EXPONENTIELLES.

Comme nous l'avons montré précédemment, les paramètres d'une somme d'exponentielles conduisent aux éléments d'un modèle physique qui peut représenter le métabolisme de la sérum albumine. L'imprécision des mesures, les fluctuations statistiques liées à la mesure de la radioactivité conduisent à des erreurs sur les courbes expérimentales . VALLEE et coll. (52) ont donc utilisé un programme de régression non linéaire, approchant au mieux une série de points expérimentaux afin d'éviter les écueils du lissage d'une courbe.

Ce programme nécessite de connaître par avance le modèle mathématique choisi, et une valeur approchée de chacun des paramètres du modèle. Les valeurs successives des ordonnées observées sont transformées en leur logarithme. On recherche la meilleure droite passant par les points ainsi obtenus, en tenant compte de l'erreur expérimentale moyenne, on considère comme appartenant à cette droite tous les points expérimentaux dont l'écart est inférieur à une limite calculée à partir du taux de l'erreur. Il est en effet nécessaire d'appliquer un coéfficient de pondération à la droite ainsi obtenue : le calcul

classique de la meilleure droite donne une pente trop forte car il affecte le même poids à chacune des données alors que les points les plus tardifs sont plus précis au point de vue abscisse, mais l'erreur relative sur leur ordonnée est plus grande. On élimine les points, ce sont d'ailleurs ceux qui correspondent aux valeurs du temps t les plus faibles, qui s'écartent trop de la droite ainsi calculée. On détermine alors à nouveau la meilleure droite passant par les points restants et ainsi de suite. L'élimination successive des points les plus précoces conduit à une droite passant par les points répondant à la condition imposée et qui sont les plus tardifs. Elle correspond à la Ière exponentielle. On itère le procédé en l'appliquant aux restes, obtenus en soustrayant de l'ordonnée observée la valeur prise en ce point par les exponentielles déjà trouvées jusqu'à ce qu'il ne reste plus de points à gauche.

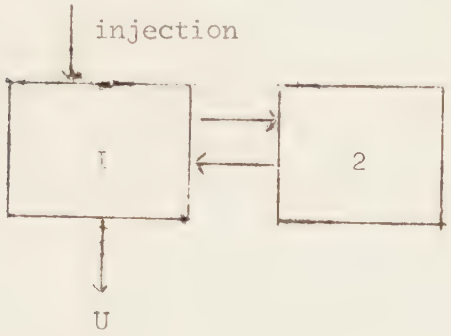
On détermine ainsi le nombre d'exponentielles et la valeur approchée de leurs paramètres. On affine alors les valeurs des paramètres afin d'obtenir le meilleur accord possible entre les valeurs théoriques et les données expérimentales. Pour cela on utilise un système d'itérations successives à partir d'un vecteur de correction fourni par la résolution matricielle d'un système linéaire introduisant l'écart entre la valeur observée et la valeur calculée à l'itération précédente. La solution la meilleure est obtenue lorsque la correction apportée est inférieure à un pas prédéterminé.

Le programme peut donner l'équation générale et l'étude des cas mamillaires et caténaires.

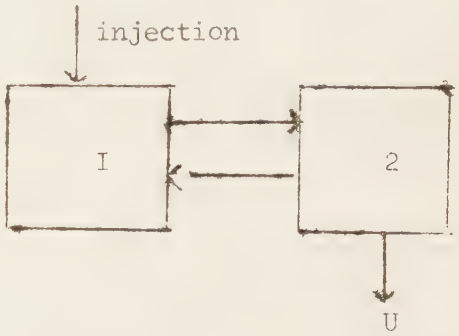
Il nous a semblé logique de n'étudier que le modèle mamillaire, car le cas caténaire ne semble correspondre à aucun modèle biologique de la sérum albumine, après injection intraveineuse d'albumine.

.../...

Pour un système à deux compartiments, les cas mamillaire et caténaire se schématisent ainsi :



cas mamillaire.



cas caténaire.

Dans les deux cas, la courbe représentant la radioactivité du compartiment I après injection de la molécule marquée dans ce même compartiment est la somme de deux exponentielles :

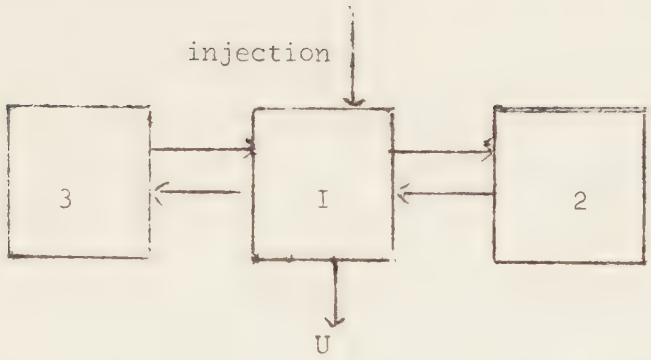
$$C = C_I e^{-\alpha_I t} + C_2 e^{-\alpha_2 t}$$

mais les constantes C_I, C_2, α_I, α_2 sont différentes.

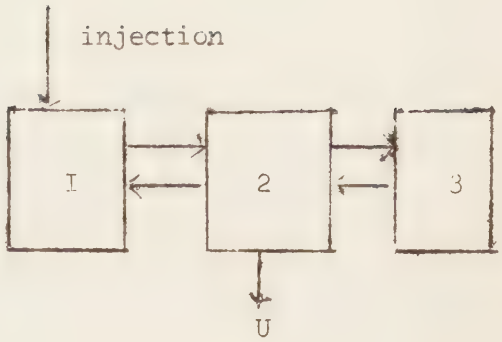
Dans l'expérience qui nous intéresse c'est-à-dire l'injection de l'albumine dans le compartiment vasculaire I, le cas mamillaire signifie que la dégradation de l'albumine se fait uniquement sur le compartiment vasculaire alors que le cas caténaire suppose que la dégradation de l'albumine n'a lieu que sur le pool extravasculaire : ce qui paraît peu vraisemblable.

Un système à trois compartiments se représenterait ainsi :

.../...



cas mamillaire



cas caténaire.

Dans ces deux cas, la courbe représentant la concentration de l'élément injecté dans le compartiment I en fonction du temps est une somme de trois exponentielles.

$$C = C_I e^{-\alpha_I t} + C_2 e^{-\alpha_2 t} + C_3 e^{-\alpha_3 t}$$

Les constantes C_I, C_2, C_3, α_I, α_2, α_3. étant différentes selon les modèles. Ici, dans l'étude du métabolisme de la sérum albumine marquée à l'iode, U correspond comme dans la méthode de MATTHEWS, au catabolisme de la molécule avec passage de l'iode sous forme d'iodure dans les urines, à la perte d'albumine dans les selles lorsqu'il y a entéropathie exsudative...

Les calculs sont faits à l'aide d'un ordinateur de la série 360 de chez I.B.M.

Les données que l'on entre dans la machine à l'aide de cartes perforées sont :

- La concentration chimique en sérum albumine du plasma.
- les activités spécifiques du plasma rapportées à la quantité de sérum albumine radioactive injectée, et non plus les radioactivités plasmatiques en pour cent de la valeur obtenue I5 minutes après injection

.../...

de la sérum albumine.

- les temps correspondant à chacun des prélèvements exprimés en heure ; ils doivent être des nombres entiers ; c'est pourquoi le premier prélèvement indiqué est celui qui a été fait à la 24ème heure.

Le fait de supprimer le prélèvement fait à la quinzième minute introduit surement une erreur.

I - METHODES UTILISANT LES COURBES SANGUINES ET LES COURBES D'EXCRETIONS URINAIRE ET FECALE.

Les trois méthodes de calcul que nous venons d'exposer ne prennent pas en considération les quantités d'iode retrouvées dans les urines et dans les selles.

Les deux méthodes que nous allons étudier maintenant tiennent compte, elles, de la quantité de radioactivité éliminée par les urines et les selles.

Soit q_u la quantité de radioactivité perdue par les urines.

Certains auteurs, pour tenir compte des pertes de radioactivité par excrétion non urinaire, c'est-à-dire par la sueur, les selles... augmentent arbitrairement la valeur de q_u d'un coéfficient quelque peu empirique, IO% par exemple.

Quant à nous, comme il a été décrit dans l'exposé du protocole expérimental, nous avons recueilli les selles durant toutes nos épreuves. LOrsque les pertes de radioactivité dans les selles q_s étaient importantes, c'est-à-dire d'au moins O,I ou O,2% de la quantité injectée, ces valeurs étaient additionnées à la quantité q_u rejetée dans les urines pour donner la quantité Q_u totale rejetée par l'organisme.

.../...

$$Q_u = Q_u + Q_s$$

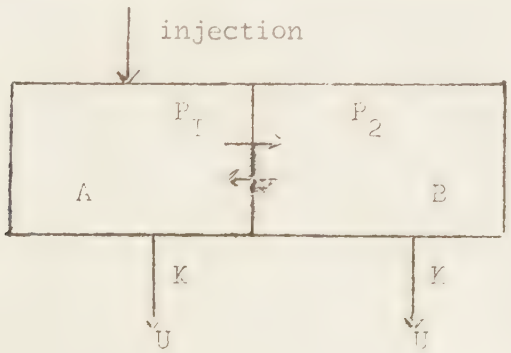
Ces valeurs étant exprimées par rapport à la quantité injectée Qi, nous négligeons ainsi les quantités de radioactivité éliminées de l'organisme par d'autres procédés que l'urine et les selles, c'est-à-dire principalement par la sueur.

Dans les deux méthodes que nous allons exposér nous supposons aussi que l'iode I3I de l'albumine est rapidement transformé en iodure et qu'il est excrété instantanément dans l'urine.

BERSON et YALOW (3) ont en effet montré que, si la clearance rénale du sujet était normale, 50% de l'iodure, après injection de iodure de sodium marqué à l'iode I3I, sont éliminés par le rein en 9h, 84% environ en 24 heures ; que le taux d'excrétion rénale de l'iodure I I3I était de 25 à 40 fois plus grand que le taux de dégradation de l'albumine même chez des sujets ayant une clearance rénale abaissée ; qu'après un temps très court, de l'ordre d'une journée, la courbe d'excrétion rénale de la radioactivité en fonction du temps devient semblable à la courbe de dégradation de l'albumine.

Les deux méthodes de calcul utilisées sont :

A - <u>LA METHODE DE STERLING</u>.: comme pour la méthode de STERLING n'utilisant que la courbe représentant la concentration plasmatique de l'élément radioactif en fonction du temps, le principe des calculs repose sur un système à deux compartiments.



.../....

Le compartiment vasculaire A dans lequel se fait l'injection de sérum albumine marquée à l'iode I3I s'échange avec le compartiment extravasculaire B.

Le compartiment A contient P_I grammes d'albumine, le compartiment B en contient P_2 grammes.

La dégradation de l'albumine est supposée se faire dans les deux espaces avec le même coéfficient K, cela signifie que, lorsque l'équilibre est atteint entre les deux compartiments A et B, c'est-à-dire lorsque les activités spécifiques des deux compartiments sont égales, la quantité de radioactivité Qu apparue à chaque instant t dans les urines, est proportionnelle à la fois à la radioactivité Q_I restant dans l'espace vasculaire A et à la radioactivité Q_2 restant dans l'espace extravasculaire B à cet instant, le coéfficient de proportionnalité étant le même pour les deux compartiments. Ce coéfficient de proportionnalité est le même que le facteur K calculé dans la méthode n'utilisant que la courbe sanguine, indiquant la proportion de radioactivité qui disparaissait à chaque instant du compartiment A.

$$\text{donc } Qu = K \left(Q_I + Q_2\right)$$

$$K = \frac{Qu}{Q_I + Q_2}$$

$Q_I + Q_2$ représente la quantité de radioactivité restant dans le corps au jour où l'on fait le calcul. Donc à partir du 4ème ou 5ème jour, c'est-à-dire lorsque l'équilibre entre les espaces vasculaire et extravasculaire est atteint, la valeur de K doit être constante et est égale à celle obtenue par la méthode n'utilisant que la courbe sanguine.

.../...

La méthode de calcul est la suivante :

On réalise le tableau :

	$Qu = q_u + q_s$	$Q_I + Q_2$	$K = \dfrac{Qu}{Q_I + Q_2}$
Ier jour	Qu_I	$100 - Qu_I$	$\dfrac{Qu_I}{100 - Qu_I}$
2ème jour	Qu_2	$100 - Qu_I - Qu_2$	$\dfrac{Qu_2}{100 - Qu_I - Qu_2}$
⋮			
ième jour	Qu_i	$100 - \sum_{x=1}^{x=i} Qu_x$	$\dfrac{Qu_i}{100 - \sum_{x=1}^{x=i} Qu_x}$

La radioactivité urinaire QU étant exprimée ~~en pourcentage de~~ par rapport à la radioactivité injectée.

A partir du 4ème ou du 5ème jour, K devient à peu près constant. On fait alors la moyenne des valeurs de K obtenues à partir de ce moment là.

Cette constante permet de déterminer une demi-vie de l'albumine.

$$t\ I/2 = \frac{C\ [illegible]}{K}$$

Pour déterminer la quantité d'albumine dégradée par jour, il faut d'abord connaître la quantité totale d'albumine contenue dans les deux espaces vasculaire et extravasculaire A et B.

.../...

Lorsque l'équilibre est atteint, comme nous l'avons dit plus haut, l'activité spécifique de l'albumine, c'est-à-dire la radioactivité par gramme d'albumine est la même et restera identique dans les deux compartiments A et B. Le rapport des quantités chimiques d'albumine dans les deux compartiments est donc égal au rapport des radioactivités totales contenues dans ces mêmes compartiments. Il en résultera que pour connaître la quantité globale d'albumine chimique chez le sujet en expérience, il suffira de connaître la quantité d'albumine contenue dans l'un des compartiments A ou B et le rapport de la radioactivité globale de ce compartiment à la radioactivité totale du sujet. Or, nous connaissons la concentration en albumine du compartiment vasculaire par un dosage électrophorétique. Nous calculons la radioactivité globale Q_I de ce compartiment en multipliant la radioactivité, dosée par unité de volume, par le volume plasmatique V exprimé dans la même unité.

$$Q_I = Cpm_I \times V$$

le volume V étant calculé comme dans la méthode n'utilisant que la courbe sanguine.

Nous dressons alors le tableau ci-contre, la radioactivité Q_2 étant exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée.

.../...

	Q_I	$Q_I + Q_2$	$\frac{Q_I}{Q_I + Q_2}$
Ier jour	$Cpm_I \times V$	$IOO - QU_I$	$\frac{Cpm_I \times V}{IOO - QU_I}$
2ème jour	$Cpm_2 \times V$	$IOO - QU_I - QU_2$	$\frac{Cpm_2 \times V}{IOO - QU_I - QU_2}$
ième jour	$Cpm_i \times V$	$IOO - \sum_{x=I}^{x=i} QU_x$	$\frac{Cpm_i \times V}{IOO - \sum_{x=I}^{x=i} QU_x}$

Lorsque l'équilibre est atteint,c'est-à-dire vers le 4ème ou 5ème jour, parfois dès le 2ème jour, le rapport $\frac{Q_I}{Q_I + Q_2}$ devient à peu près constant.

La valeur moyenne de ce rapport fixe donc la proportion entre le pool vasculaire et le pool total de l'albumine.

Après avoir déterminé le pool vasculaire P_I comme dans la méthode n'utilisant que la courbe sanguine, on déduit les autres résultats :

le pool total de l'albumine $P_I + P_2 = P_I \Big/ \frac{Q_I}{Q_I + Q_2}$ grammes.

soit par kilogramme de poids : $\frac{P_I + P_2}{Pd}$ grammes.

L'albumine dégradée par jour : $(P_I + P_2) \times K$ grammes.

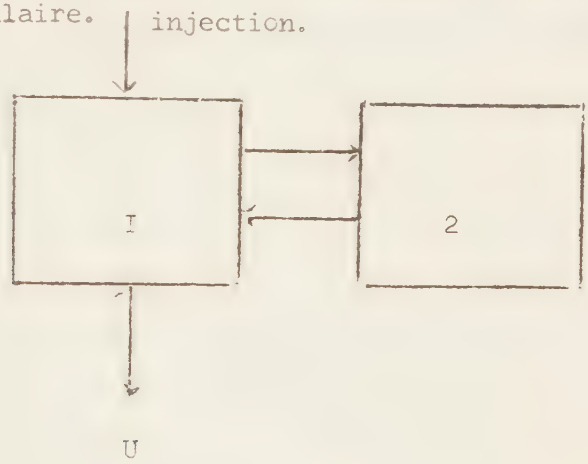
soit par kilogramme de poids : $\frac{(P_I + P_2) \times K}{Pd}$

.../...

Pd étant toujours le poids du sujet étudié.

B - LA METHODE DE PEARSON, VEALL et VETTER qui est la méthode dite du point d'équilibre (45).

Le modèle proposé par les auteurs est un système mamillaire à deux compartiments : le compartiment I dans lequel se fait l'injection et correspondant à l'espace vasculaire ; il s'échange avec le compartiment 2 qui joue le rôle d'un réservoir puisque les auteurs pensent que le catabolisme se fait seulement sur les molécules de l'espace vasculaire.



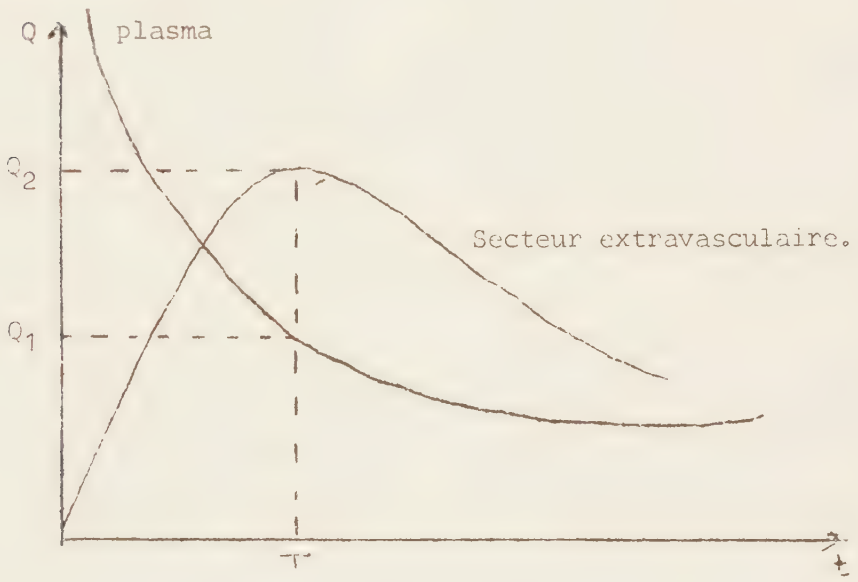
Dans ces conditions, l'activité spécifique ne peut jamais être égale dans les deux compartiments sauf au moment où l'équilibre est atteint, et seulement à cet instant là. En effet le compartiment 2 ne perd de la radioactivité et de l'albumine chimique que vers le compartiment I et n'en reçoit que de ce dernier, la quantité chimique contenue dans 2 restant constante.

L'espace vasculaire I s'échange avec l'espace extravasculaire 2, mais perd aussi de la radioactivité et de l'albumine chimique par catabolisme vers les urines et reçoit de l'albumine chimique par synthèse, la quantité chimique dans I restant évidemment constante. L'activité spécifique de I va donc baisser plus rapidement que

celle de 2.

C'est donc au point d'équilibre qu'on peut calculer les pools car c'est à ce moment là seulement qu'on peut connaître expérimentalement le rapport entre le pool vasculaire et le pool extravasculaire par le rapport des radioactivités totales des deux compartiments considérés.

Si donc on trace la courbe donnant la radioactivité du compartiment extravasculaire Q_2 en fonction du temps, elle part de 0, croit jusqu'à un maximum correspondant à l'instant T de l'équilibre, puis décroit vers 0.

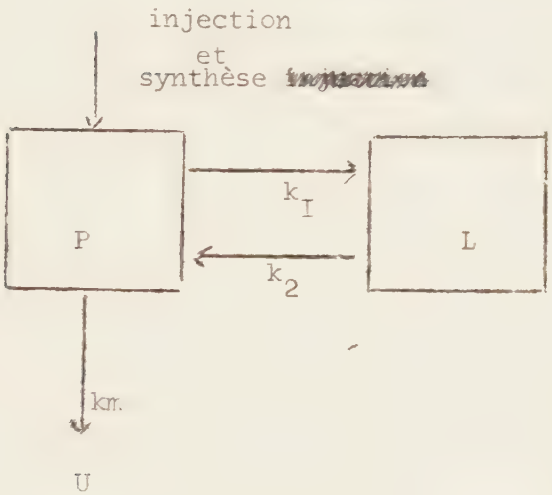


En lisant sur la courbe, on pourrait ainsi déterminer la radioactivité extravasculaire Q_2 à l'instant T de l'équilibre, la radioactivité Q_I de l'espace vasculaire au même instant en traçant la courbe de la radioactivité plasmatique en fonction du temps . On connaîtrait ainsi le rapport des pools vasculaire et extravasculaire de l'albumine.

.../...

En fait, dans un grand nombre de cas, l'instant $_T$ du maximum n' est lu sur la courbe qu'avec peu de précision.

On peut aussi trouver cet instant T graphiquement comme l'instant où la pente de la courbe plasmatique devient égale à celle de la courbe cumulative urinaire ou, ce qui est équivalent, à la valeur du taux de l'excrétion urinaire. En effet, reprenons le schéma et les équations établis précédemment dans la méthode de MATTHEWS.



$$\frac{dp}{dt} = -(km + k_I)\, p + k_2\, l$$

$$\frac{dl}{dt} = k_I\, P - k_2\, l$$

Lorsqu'on est à l'équilibre E c'est-à-dire lorsque la courbe $l = f(t)$, c'est-à-dire ici $Q_2 = f(t)$ passe par un maximum, on a $\frac{dl}{dt} = 0$.

$$\left(\frac{dl}{dt}\right)_E = k_I\, P_E - K_2\, l_E = 0.$$

$$\left(\frac{dp}{dt}\right)_E = -\left(km + k_I\right) P_E + k_2\, l_E = -km\, P_E = -\left(\frac{du}{dt}\right)_E$$

la pente $\frac{dp}{dt}$ de la courbe plasmatique en fonction du temps à l'équilibre E est donc bien égale au taux de l'excrétion urinaire kmP_E à cet instant, si l'excrétion urinaire provient, du seul pool I, P_E étant le pool de l'albumine du compartiment P à l'instant E

.../...

et égale à la pente $\frac{dU}{dt}$ de la courbe cumulative urinaire en fonction du temps à l'instant E.

Pratiquement pour connaître le point d'équilibre, il faut d'abord calculer le coéfficient de dégradation à l'aide de la radioactivité retrouvée dans les urines, puis déterminer l'abscisse du point de la courbe représentant la radioactivité plasmatique en fonction du temps en coordonnées semi-logarithmiques où la tangente à une pente égale au coéfficient de dégradation calculé. On connaît ainsi l'instant où a lieu l'équilibre ; connaissant la radioactivité plasmatique et la radioactivité totale du corps, on en déduit la radioactivité de l'espace extravasculaire à ce point d'équilibre. Le pool vasculaire de la sérum albumine est connu ; le pool extravasculaire sera calculé, sachant qu'à cet instant là, le rapport des quantités chimiques contenues dans les deux espaces est égal au rapport des radioactivités dans ces mêmes espaces, du fait, qu'à cet instant là, les activités spécifiques dans les deux compartiments sont égales.

Les calculs s'effectuent ainsi :

Comme dans la méthode de STERLING, on a :

- le volume plasmatique $V = \frac{\text{quantité injectée Qi}}{\text{Cpm/a à I5' dans le plasma}}$

- le pool vasculaire de sérum albumine P_I = V x conc. chimique de l'albumine plasmatique.

Les résultats de la radioactivité plasmatique Qj sont exprimés en % de la valeur à I5 minutes.

On trace sur papier millimétrique la courbe donnant la radioactivité plasmatique totale en fonction du temps. On détermine les

.../...

valeurs de radioactivité au milieu, entre deux points consécutifs c'est-à-dire aux temps I2h, 36h, 60h..... après l'injection.

On divise alors les quantités excrétées Qu du jour correspondant par les valeurs sanguines ainsi trouvées ; ce rapport est égal au coéfficient de dégradation K puisque, selon l'hypothèse de départ, la dégradation se fait seulement sur le compartiment vasculaire. Il est nécessaire de prendre les radioactivités sanguines Qj aux temps I2h, 36h..... car les urines et les selles sont recueillies de 0 à 24h, 24 à 48h.... et les prélèvements sanguins sont faits à 24, 48h.. les radioactivités sanguines Qj correspondant ainsi au temps milieu du recueil des urines et des selles.

Pratiquement le rapport $\frac{QU}{Qj}$ devient à peu près constant vers le 2ème jour. On fait la moyenne de toutes les valeurs ainsi obtenues, et l'on obtient la valeur du coéfficient de dégradation k.

Ce coéfficient permet le calcul de la demi-vie de la sérum albumine par la relation :

$$t\ I/2 = \frac{0,693}{K}$$

On trace en coordonnées semi-logarithmiques, la radioactivité sanguine en fonction du temps, puis on détermine le point de la courbe où la tangente a pour pente la valeur K. L'abscisse de ce point est égale au temps t_I où se produit l'équilibre. On obtient la valeur Q_I de la radioactivité sanguine correspondante. Pour calculer la radioactivité Q_2 de l'espace extravasculaire, on suppose, comme dans la méthode de STERLING, que la radioactivité restant présente dans le corps est égale à la quantité injectée diminuée de la quantité rejetée dans les urines et les selles.

.../...

On réalise nc le tableau suivant :

	Q_I	QU	$Q_I + Q_2$	Q_2	Q_j	$\frac{QU}{Qj}$
	I	2	3	4	5	6
er jour	Q_I	QU_I	$IOO - QU_I$	$IOO-QU_I-Q_I$	lus sur	
ème jour	Q_2	QU_2	$IOO-QU_I-QU_2$	$IOO-QU_I-QU_2-Q_2$	la courbe	
.						
.						
.						
ème jour	Qi	QUi	$IOO \sum_{I}^{x=i} QUx$	$IOO - \sum_{I}^{x=i} QU_x - Q_x$		

colonne 4 = colonne 3 - colonne I.

colonne 6 = colonne 2/colonne 5.

On trace alors sur papier millimétrique la courbe représentant les valeurs de Q_2 en fonction du temps ; cette courbe croit, passe par un maximum qui correspond au point d'équilibre, puis décroit vers zéro.

On détermine la valeur Q'_2 du maximum correspondant au temps t_1.

Le pool P_2 de l'espace extravasculaire est alors égal à :

$$P_2 = \frac{Q'_2}{Q'_I} \times P_I \quad \text{grammes.}$$

le pool total de la sérum albumine est :

$$P_I + P_2 = P_I \frac{(I + Q'_2)}{Q'_I} \text{ grammes.}$$

.../...

Soit par kilogramme de poids : $\frac{P_I}{Pd} \frac{(I + Q'_2)}{Q'_I}$ grammes.

la sérum albumine dégradée par jour est égale à $P_I \times K$ grammes puisque la dégradation ne se fait que sur le secteur vasculaire.

Soit par kilogramme de poids $\frac{P_I \times K}{Pd}$ grammes.

Ce sont là les principales méthodes de détermination du pool total de la sérum albumine et du taux de catabolisme.

Il apparaît tout de suite qu'il y aura des différences dans les résultats obtenus selon que les méthodes supposent que la dégradation se fait uniquement sur les molécules contenues dans le secteur vasculaire ou qu'elles supposent que la dégradation se fait sur les molécules du pool total ;

Nous aurons : - soit des taux de catabolisme différents mais des quantités catabolisées identiques.

- soit des taux de catabolisme identiques mais des quantités catabolisées différentes.

- soit des taux et des quantités catabolisées différents.

Lorsque les taux de catabolisme seront différents, cela voudra dire que les demi-vies correspondantes seront différentes.

Il se pourra aussi que les pools totaux soient différents ou identiques entre toutes ces méthodes, le rapport entre les pools vasculaire et extravasculaire étant lui-même différent ou non.

.../...

Nous avons ainsi étudié cinquante huit malades, les uns pouvant être considérés comme normaux du point de vue métabolisme des protéines, les autres non tels que des malades atteints de cirrhose, amaigrissement accompagné ou non d'hypoalbuminémie, de néphrose lipoïdique, d'entéropathie exsudative....

Voici les :

III - LES RESULTATS COMPARATIFS

A - COMPARAISON DES DEMI-VIES :

Les résultats sont mis sous forme de tableaux, chacun d'eux regroupe les résultats, calculés selon les cinq méthodes exposées plus haut, de sujets ayant la même maladie. La moyenne et l'écart-type sigma a été calculé pour les sujets normaux. Pour chacune des autres catégories de sujets, ont été calculés la moyenne et l'écart le plus grand entre chacune des valeurs et la moyenne, ce qui permet de voir si les valeurs dont on a calculé la moyenne étaient dispersées ou non.

.../...

Nom	Méthode de STERLING courbe sanguine	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urinaire	Méth PEARSON VEALL et VETTER
			demi-vies exprimées en jour		
...rmaux					
EM... ♂	I5,7	7,7	II,2	40,7	I6,5
RI... ♂	7,5	7,7	5,I	34,6	I6,5
AI... ♂	I4,5	4,9		28,8	8,5
ON... ♀	II,2	4,3	I0,7	3I,5	9
LA... ♀	II	4,4	I4,2	I6,9	6,3
ER... ♂	9,5	3,9	I3,8	33	9,2
ID... ♂	8,5	3,I	-	4,I	I0,0
... ♂	II,3	4,8	5,0	2I,0	6,9
...yenne	II,I	5,I	I0,0	29,5	9,5
...cart	2,8	I,7	4,I	8,I	3,4
...vies					
... ♂	8,I	4,8	I5,I	I4,I	5,0
... ♂	6,6	3,3	4,6	3I,5	8,9
... ♂	5,3		4,9	26,6	7,4
...yenne	6,7	4,I	8,2	24,I	7,I
...art maximum	I,4	0,8	6,9	I0,0	2,I
...					
... ♀	I2,5	5,2	I7,3	9,6	4,4
... ♀	I3,5	5,7	69,3	I5,8	6,I
... ♂	II,7	4,5		I0,6	4,I
...yenne	I2,6	5,I		I2,0	4,9
...et maximum	0,9	0,6		3,8	I,2

- Tableau I. -

Nom		Méthode de STERLING courbe sanguine.	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méth. STERLING courbe urinaire	Méth. PEARSON VEALL et VETTER
rissement pur + hypoalbuminémie.						
R...	♂	I4,4	4,7	I8,7	33,0	8,9
G...	♀	IS,3	6,3		25,6	9,I
L...	♂	29,0	22,3		22,3	II,0
S...	♂	II,9	4,8	I0,5	86,6	23,9
R...	♂	I3,3	I9,2	I6,9	33,0	I2,2
ST...	♂	I3,3	7,I	3I,5		
I...	♂	9,8	6,0		20,4	7,6
D...	♂	I2	4,I	II,2	I8,7	5,I
G...	♂	25,5	6,I		26,6	6,8
N...	♂	42,3	I4,7		42	I5,2
A...	♂	9	3,4	9,6	22,3	6,3
ne		I8,I	9,0	I6,4	33,0	I0,6
maximum		24,2	I3,3	I5,I	53,6	I3,3

demi-vies exprimées en jour.

- Tableau II -

Nom	Méthode de STERLING courbe sanguine	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urinaire	Méth PEARSON VEALL et VETTER
Hypoprotidémie - amaigrissement - pathologie intestinale variée.					
AD... ♂	23	9,5		20,4	9,I
EL... ♂	23,7	I0,2		33,0	I4,7
AN... ♀	II,5	4,I	I6,I	2I,6	6,5
DL... ♂	32,3	I6,I		63,0	25,7
B... ♂	I0,7	4,2		7,2	Gastrectomisé
U... ♀	I4,5	5,0	25,6	I5,0	3,6
T... ♂	9,I	3,5		I2,6	6,6
J... ♂	6,7	3,4	6,3	I8,2	4,3
... ♂	9,6	3,8	5,8	40,7	6,5
... ♂	I3,8	4,3	2I	2I	I3,I
... ♂	2,6	I,3	3,9	5,4	5,9
nne	I4,3	5,9	I3,I	23,5	I,8
maximum	I8,0	I0,2	I2,5	39,5	8,9
					I6,8

demi-vies exprimées en jour.

- Tableau III -

Nom	Méthode de STERLING courbe sanguine	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méthode STERLING courbe urinaire	Méth PEARSON VEALL et VETTER
Oedèmes cardiaques					
TE... ♂	5,5	2,5	5,8	I5,0	3,2
E HEG... ♂	3,4	2,0	I,5	I4,8	3,4
OD.... ♂	II,7	4,3		20,3	6,0
AY... ♂	I0,5	4,0		69	I6,I
oyenne	7,8	3,2		29,8	7,2
cart maximum	4,4	I,2		39,2	8,9
Oedèmes					
on... ♂	9,6	4,I		3I,5	9,8
ET... ♀	I3,2	5,5	I6,5	I4,4	5,6
AL... ♀	9,3			I9,2	6,7
oyenne	I0,7	4,8		2I,7	7,4
cart maximum	2,5	0,7		9,8	2,4
Néphrose lipoïdique.					
OU... ♀	8,7	2,9	4,6	9,9	3,I
AR... ♀	5,2	2,I		I6,9	5,I
oyenne	7,0	2,5		I3,4	4,I
cart maximum	I,7	0,4		3,5	I,0

demi-vies exprimées en jour.

- Tableau IV -

NOm	Méthode de STERLING courbe sanguine	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urinaire	Méth. PEARSON VEALL et VETTER
irrhose ascitique.					
RA... ♀	II,7	5,3	I8,6	30,I	I2,2
A... ♀	I4,3	5,8	I0,5	25,6	9,5
yenne	I3,0	5,6	I4,6	27,9	I0,9
art maximum	I,3	0,2	4,I	2,3	I,4
rrhose non ascitique.					
N... ♀	9,4	3,0	63,0	I2,4	3,6
M... ♀	7,4	3,8	5,2	24,I	8,7
S... ♀	II	4,6	I3,I	2I,6	8,2
R... ♂	I6,5	II,9	I73	I6,9	6,3
yenne	II,I	5,8		I8,8	6,7
art maximum	5,4	6,I		6,4	3,I
ohn					
U... ♂	7,0	3,3		4,8	3,3
U... ♂	9,5	4,8	I0,2		
L... ♀	I2,9	5,2	I8,7	I5,4	6,I
C... ♀	7,9	3,2		I6,9	5,3
G... ♀	6,I	2,2	4,9	2I,0	4,0
T... ♂	I0,7	3,4	23,I	I2,6	4,0
venne	9,0	3,7	I4,2	I4,I	4,5
art maximum	3,9	I,5	9,3	9,3	I,6

demi-vies exprimées en jour.

- Tableau V -

En groupant ainsi tous les résultats obtenus pour chacune de ces méthodes, nous obtenons les valeurs des moyennes et des écarts-type suivants :

	Méth STERLING courbe sanguine	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urinaire	Méth PEARSON VEALL et VETTER
mbre de cas	57	56	36	56	56
venne	I2,4	5,7	I5,I	24,4	8,2
art-type	7,0	4,I	I4,3	I5,0	4,8

En examinant ces chiffres, il apparaît que les trois méthodes STERLING, VALLEE qui utilisent l'une et l'autre la courbe sanguine, PEARSON, VEALL et VETTER qui utilise les pertes urinaires donnent quelle que soit la maladie du sujet étudié, des valeurs de demi-vies comparables alors que les résultats par la méthode de MATTHEWS courbe sanguine sont plus faibles et, par la méthode de STERLING (courbe urinaire) sont plus élevés. Cette différence est encore plus frappante lorsqu'on examine les résultats obtenus par les différentes méthodes pour chaque maladie étudiée. Voir les tableaux I à V.

Par exemple, on voit que 80% des sujets normaux ont une demi-vie comprise entre 5,9 et I4,I jours, qu'elle soit calculée par la méthode de STERLING (courbe sanguine), de VALLEE, ou de PEARSON, VEALL et VETTER, alors que les demi-vies de ces mêmes sujets par la méthode de MATTHEWS est comprise entre 3,4 et 6,8 et entre 2I,4 et 37,6 par la méthode de STERLING (courbe urinaire).

.../...

De même, pour les amaigrissements purs presque toutes les valeurs vont de 6,3 à 24 jours pour les trois méthodes : STERLING (courbe sanguine), VALLEE et PEARSON, VEALL et VETTER, alors qu'elles se trouvent comprises entre 4,I et 7,I jours pour la méthode de MATTHEWS et entre 20,4 et 33,0 jours pour la méthode de STERLING (courbe urinaire).

Comment s'expliquent ces différences ?

A) Méthodes Plasmatiques

I - Que les calculs selon les méthodes de STERLING (courbe sanguine) et VALLEE conduisent à des résultats comparables n'a rien de surprenant puisque la façon de calculer la demi-vie est la même. En effet, il s'agit, après avoir effectué une décomposition de la courbe donnant la radioactivité plasmatique en fonction du temps en exponentielles, de déterminer, parmi celles-ci, celle qui correspond au coéfficient K le plus grand, puis d'obtenir la demi-vie t I/2 par la relation $t\ I/2 = \frac{0,693}{K}$.

Par ces deux méthodes, il s'agit de réaliser un lissage de courbes, pour l'une, STERLING, il est effectué à la main, pour l'autre, VALLEE, il est effectué par l'ordinateur.

Il est étonnant d'ailleurs que les résultats de ces deux méthodes, tout en étant comparables, ne soient pas identiques. Nous trouvons, en effet, par la méthode de STERLING une moyenne de I2,4 jours avec un sigma de 7,0 jours alors que par la méthode de VALLEE, la moyenne est de I5,I jours, le sigma étant de I4,3 jours, c'est-à-dire deux fois plus grand que le précédent. Ceci est vérifié par le graphique I qui représente cas par cas les résultats donnés pour chacune des méthodes.

Cela est dû au fait que la méthode de calcul de VALLEE a été appliquée à un moins grand nombre de malades, d'une part, et que d'autre part, la qualité des informations influe beaucoup plus sur le résultat

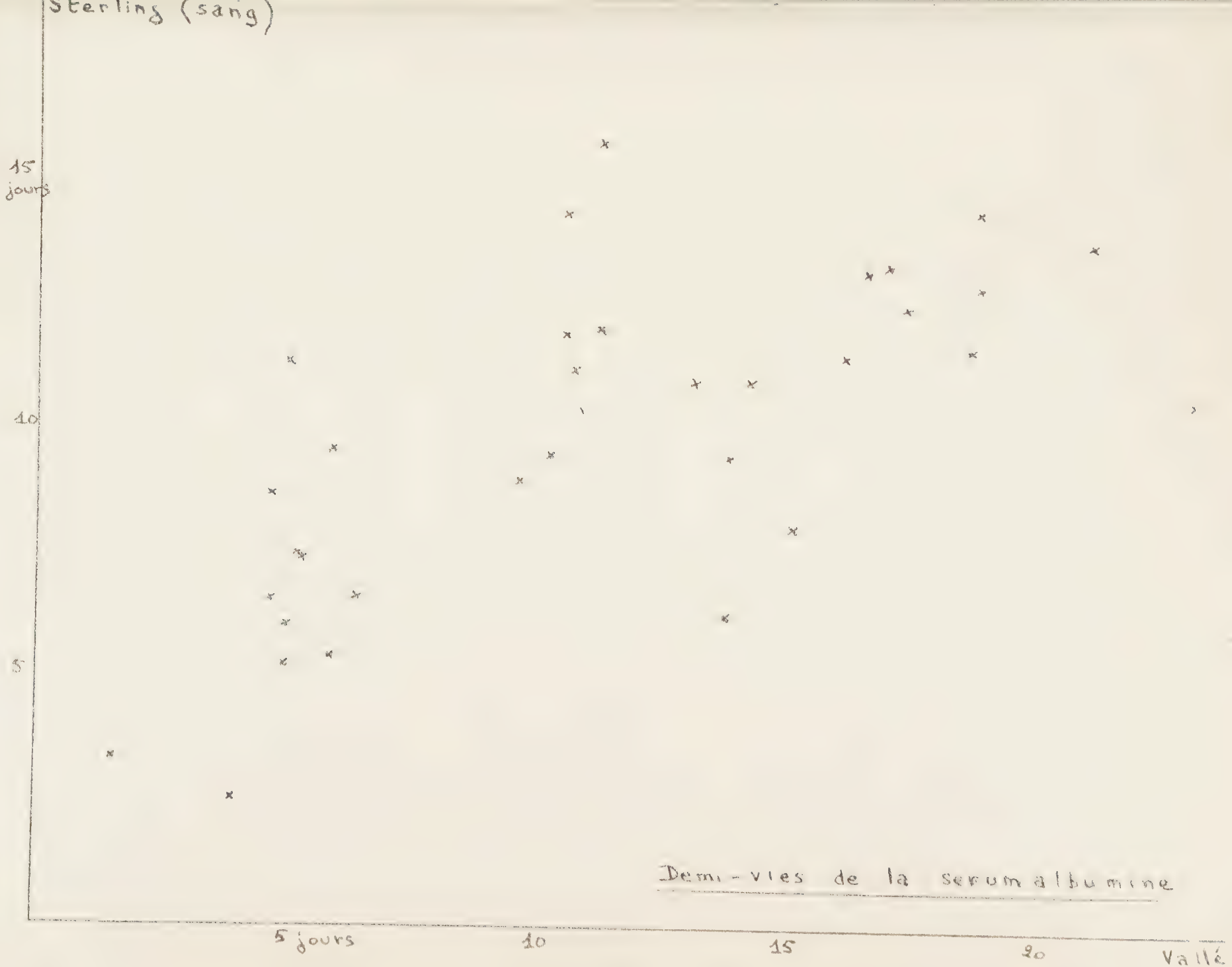

Sterling (sang)
15 jours
10
5
Demi-vies de la serum albumine
5 jours
10
15
20
Vallé

Figure 1

final pour cette méthode que pour les autres. En effet, il est nécessaire, comme nous l'avons expliqué précédemment, de déterminer un taux moyen de l'erreur expérimentale, ce taux, choisi une fois pour toute, s'applique à l'ensemble du problème, alors qu'il peut ne pas convenir dans les conditions extrêmes; si l'erreur moyenne est trop elevée, le programme risque de s'arrêter sur un modèle ayant un nombre insuffisant d'exponentielles ; de plus, la présence, au milieu de données satisfaisantes, d'un point aberrant suffit à changer le modèle choisi. Or, la courbe donnant l'activité spécifique divisée par la quantité injectée en fonction du temps en coordonnées arithmétiques pour certains malades tels que YAS.. (figure 2) était bonne alors qu'une autre, telle que celle de BOU.. (figure 3) présentait une plus grande dispersion des points.

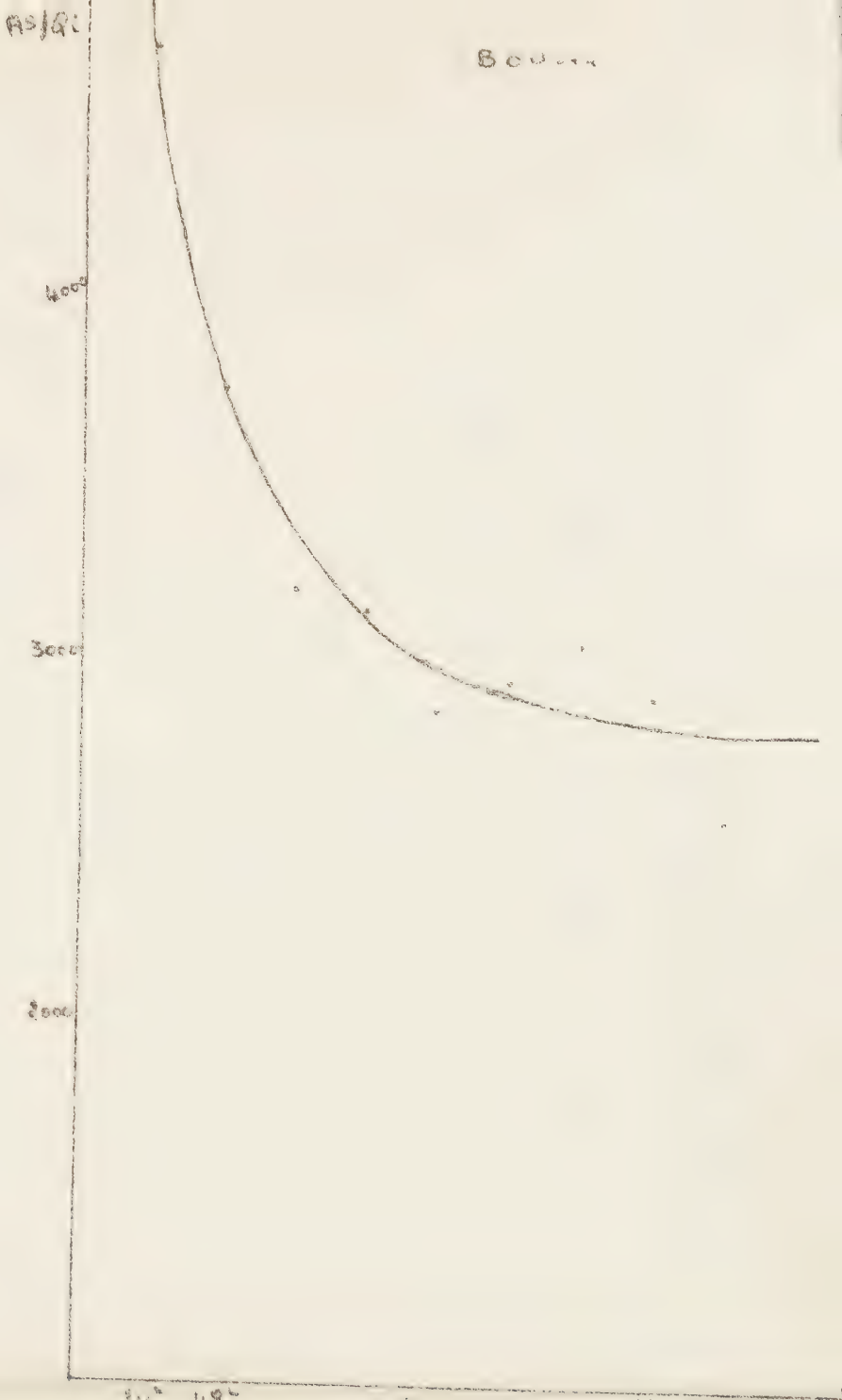
A priori donc la méthode de VALLEE ne semble pas excellente à utiliser pour les expériences que nous avons effectuées, car les points expérimentaux ne sont pas obtenus avec une très bonne approximation. Il serait nécessaire pour chaque cas, de tracer la courbe AS/Qi en fonction du temps sur du papier millimétré puis de ne faire décomposer par l'ordinateur la courbe obtenue que si aucun point ne semble s'écarter d'une courbe régulière. Dans l'expérimentation qui nous intéresse, cela ne serait possible que dans 60% des cas environ.

Pour ces deux méthodes, nous trouverons des quantités d'albumine dégradée par jour très différentes puisque le coéfficient K s'applique à deux pools d'albumine différents : la méthode de VALLEE suppose que la dégradation se fait uniquement sur le compartiment vasculaire alors que selon STERLING, elle a lieu sur le pool total de l'albumine.

2 - La méthode de MATTHEWS repose aussi sur les résultats du lissage à la main de la courbe donnant la radioactivité sanguine en fonction du temps ; mais ici dans le calcul de la demi-vie , interviennent les constantes des différentes exponentielles dont la somme donne la courbe expérimentale.

.../...

Y AS...
2000
1000


AS/Q
4000
3000
2000

La courbe sanguine, représentant la radioactivité par rapport à sa valeur I5' après l'injection de sérum albumine radio-iodée en fonction du temps, après avoir été décomposée en plusieurs exponentielles, se met sous la forme :

$$C = C_I e^{-\alpha_1 t} + C_2 e^{-\alpha_2 t} + \dots + C_i e^{-\alpha_i t}$$

En fait, d'ailleurs, le terme i ne dépasse jamais la valeur 3; sauf quelques exceptions (4 cas sur 55), les courbes sont toujours formées de la somme de deux exponentielles.

Le coéfficient de dégradation K de l'albumine est calculé selon la relation :

$$K = \frac{I}{\frac{C_I}{\alpha_I} + \frac{C_2}{\alpha_2}} = \frac{I}{\sum \frac{Ci}{\alpha_i}}$$

qui permet d'obtenir ensuite une valeur de demi-vie :

$$t\ I/2 = \frac{0,693}{K} = 0,693 \sum \frac{Ci}{\alpha i}$$

Pour une variation ΔK de K, on aurait une variation Δt de la demi-vie égale à $- 0,693 \frac{\Delta K}{K^2}$

$$t = - 0,693 \frac{\Delta K}{K^2}$$

mais $\frac{\Delta K}{K^2} = \sum \Delta\left(\frac{Ci}{\alpha i}\right) = \sum \left(\frac{\Delta Ci}{\alpha i} + Ci \frac{\Delta \alpha i}{\alpha i^2}\right)$

d'où $\Delta t = - 0,693 \sum \left(\frac{\Delta Ci}{\alpha i} + Ci \frac{\Delta \alpha i}{\alpha_i^2}\right)$.

Or, les valeurs extrêmes chez les normaux obtenues en calculant $\bar{t} \pm 2\sigma$, ce qui représente 95% des cas, sont de I,7 et 8,5 jours puisque la va-

.../...

leur moyenne $\bar{t}$ est égale à 5,I jours et le sigma à I,7.

Il suffirait donc qu'un sujet ait une demi-vie s'écartant de la valeur moyenne normale de 4 jours pour qu'on puisse dire qu'il est pathologique.

Etant donné le peu de précision que l'on obtient sur la mesure de la demi-vie chez les normaux, on se rend compte que l'on n'a pratiquement pas de chances de pouvoir déceler par cette méthode les malades qui auraient une demi-vie diminuée car elle devrait être inférieure à I,7 jours. On pourrait penser par contre pouvoir déceler les malades ayant une demi-vie augmentée, cette augmentation devenant caractéristique si elle atteignait une valeur d'au moins 4 jours, c'est-à-dire pratiquement que l'écart Δt soit égal ou supérieur à t.

Soit : $$0{,}693 \sum \left(\frac{\Delta C_i}{\alpha_i} + C_i \frac{\Delta \alpha_i}{\alpha_i^2} \right) \geqslant 0{,}693 \sum \frac{C_i}{\alpha_i}$$

Dans 93% des cas que nous avons étudiés, cette relation se réduit à :

$$\frac{\Delta C_1}{\alpha_1} + C_1 \frac{\Delta \alpha_1}{\alpha_1^2} + \frac{\Delta C_2}{\alpha_2} + C_2 \frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2^2} \geqslant \frac{C_1}{\alpha_1} + \frac{C_2}{\alpha_2}$$

puisque, dans ces 93% des cas, la courbe de la radioactivité se décompose en deux exponentielles seulement.

Ce qui peut s'écrire :

$$\frac{C_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{\Delta \alpha_1}{\alpha_1}\right) + \frac{C_2}{\alpha_2} \left(1 - \frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2}\right) \leqslant \frac{C_1}{\alpha_1} + \frac{\Delta C_2}{\alpha_2}$$

Or, comme $C_1 + C_2 = 1$ et doit rester égal à 1 lorsque C_1 et C_2 varient, on doit avoir :

$$C_1 + \Delta C_1 + C_2 + \Delta C_2 = 1$$

SOit : $$\Delta C_2 = -\Delta C_1$$

.../...

Pour faire ce calcul d'erreur, nous avons utilisé les deux relations donnant la demi-vie.

$$t\ 1/2 = \frac{0,693}{K}$$

et la valeur de coéfficient de dégradation

$$K = \frac{1}{\frac{C_1}{\alpha_1} + \frac{C_2}{\alpha_2}}$$

Nous voyons que la valeur du coéfficient K doit diminuer pour que la demi-vie augmente. Pour que le coéfficient K diminue, il faut que les valeurs des ordonnées à l'origine C_1 et C_2 augmentent et que les pentes α_1 et α_2 diminuent, étant entendu que l'on a toujours la relation :

$C_1 + C_2 = 1$ c'est-à-dire que si la valeur de C_1 augmente, celle de C_2 diminue.

Supposons que la pente α_1 devienne égale à $\frac{\alpha_1}{2}$ ce qui représente une diminution importante.

Dans la relation obtenue par le calcul d'erreur, nous avons alors :

$$\Delta\alpha_1 = \frac{-\alpha_1}{2} \quad \Delta C_1 = -\Delta C_2$$

Que devient $\Delta\alpha_2$ pour que cette relation reste vraie ?

Nous avons :

$$\frac{3}{2}\ \frac{C_1}{\alpha_1} + \frac{C_2}{\alpha_2}\ \left(1 - \frac{\Delta\alpha_2}{\alpha_2}\right) \leqslant \frac{\Delta C_1}{\alpha_1} - \frac{\Delta C_1}{\alpha_2}$$

.../...

ou encore :

$$\frac{\alpha_2}{C_2} \cdot \left(\frac{\Delta C_1}{\alpha_1} - \frac{\Delta C_1}{\alpha_2}\right) + \frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2} \geqslant \frac{3}{2} \quad \frac{C_1}{\alpha_1} \times \frac{\alpha_2}{C_2} + 1$$

$$\frac{\alpha_2}{C_2}\left(\frac{\Delta C_1}{\alpha_1} - \frac{\Delta C_1}{\alpha_2}\right) + \frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2} \geqslant \frac{3}{2} \quad \frac{C_1}{\alpha_1} \quad \frac{\alpha_2}{C_2} + \frac{2\alpha_1 C_2}{2\alpha_1 C_2}$$

$$\frac{\alpha_2}{C_2}\left(\frac{\Delta C_1}{\alpha_1} - \frac{\Delta C_1}{\alpha_2}\right) + \frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2} \geqslant \frac{C_1 \alpha_2 + C_2 \alpha_1}{\alpha_1 \quad C_2} + \frac{C_1 \quad \alpha_2}{2\alpha_1 \quad C_2}$$

en tenant compte du fait que le coéfficient de dégradation K est égal à $\dfrac{1}{\dfrac{C_1}{\alpha_1} + \dfrac{C_2}{\alpha_2}}$ nous avons $C_1 \alpha_2 + C_2 \alpha_1 = \dfrac{\alpha_1 \quad \alpha_2}{K}$

nous pouvons donc écrife : $\dfrac{\alpha_2}{C_2}\left(\dfrac{\Delta C_1}{\alpha_1} - \dfrac{\Delta C_1}{\alpha_2}\right) + \dfrac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2} \geqslant \dfrac{\alpha_2}{C_2}\left(\dfrac{1}{K} + \dfrac{C_1}{2\alpha_1}\right.$

Comme $\dfrac{C_1}{\alpha_1} = \dfrac{1}{K} - \dfrac{C_2}{\alpha_2}$ nous obtenons

$$\frac{\alpha_2}{C_2}\left(\frac{\Delta C_1}{\alpha_1} - \frac{\Delta C_1}{\alpha_2}\right) + \frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2} \geqslant \frac{3}{2} \frac{\alpha_2}{K C_2} - \frac{1}{2}$$

Chez les normaux, K se situe entre 0,I2 et 0,20 (pour 65% des cas) par cette méthode ; donc $\dfrac{I}{K}$ est voisin de 15, valeur obtenue par défaut. De plus $\dfrac{\alpha_2}{C_2}$ est de l'ordre de 2,5 ; nous devons donc avoir :

$$\frac{\alpha_2}{C_2}\left(\frac{\Delta \alpha_2}{\alpha_2} + \frac{C_1}{\alpha_1}\right) - \frac{\Delta C_I}{\alpha_2} \geqslant 55,7$$

α_2 est de l'ordre de I,5 chez les normaux et C_1 et C_2 sont nécessairement inférieurs à 1 : donc $\dfrac{\Delta C_1}{\alpha_2}$ sera inférieur à l'unité. Il en résulte si α_1

.../...

diminue de moitié, il est peu probable que l'on obtienne des variations sur C_I et α_2 dont le résultat serait une augmentation de la demi-vie de 4 jours.

B) Méthodes urinaires.

I - Dans la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER, il est supposé que la dégradation de l'albumine se fait uniquement sur le compartiment vasculaire, mais la demi-vie, calculée à partir du coéfficient de dégradation, est déterminée à l'aide de la radioactivité retrouvée dans les urines ou plutôt à partir du rapport $\frac{Qu}{Qp}$ moyen Qu étant la radioactivité totale des urines exprimées en fonction de la quantité injectée et Qp, la radioactivité plasmatique exprimée par rapport à la valeur trouvée I5' après l'injection.

2 - L'une des deux méthodes de détermination de la demi-vie selon STERLING utilise aussi les résultats de la radioactivité retrouvée dans les urines, mais cette méthode suppose que la dégradation de l'albumine se fait sur les deux espaces vasculaire et extravasculaire. Les méthodes de STERLING urinaire et de VEALL et VETTER donnent des résultats qui sont en bonne corrélation statistique (figure 4) bien que, en valeur absolue, ces méthodes donnent des résultats très différents. Ceci s'explique de la manière suivante : si on admet que les deux méthodes indiquent les mêmes quantités d'albumine dégradée par jour, ce que nous verrons plus loin, le fait que les points semblent se disposer sur une droite jusqu'à des valeurs élevées de la demi-vie vient du fait que le rapport des espaces vasculaire et extravasculaire reste constant. La différence entre les résultats absolus des deux méthodes étant justement la traduction de ce rapport.

En effet, en donnant les significations suivantes aux lettres :

x - espace vasculaire.

z - " extravasculaire.

y - quantité d'albumine dégradée par jour.

a - demi-vie selon PEARSON, VEALL et VETTER..

.../...

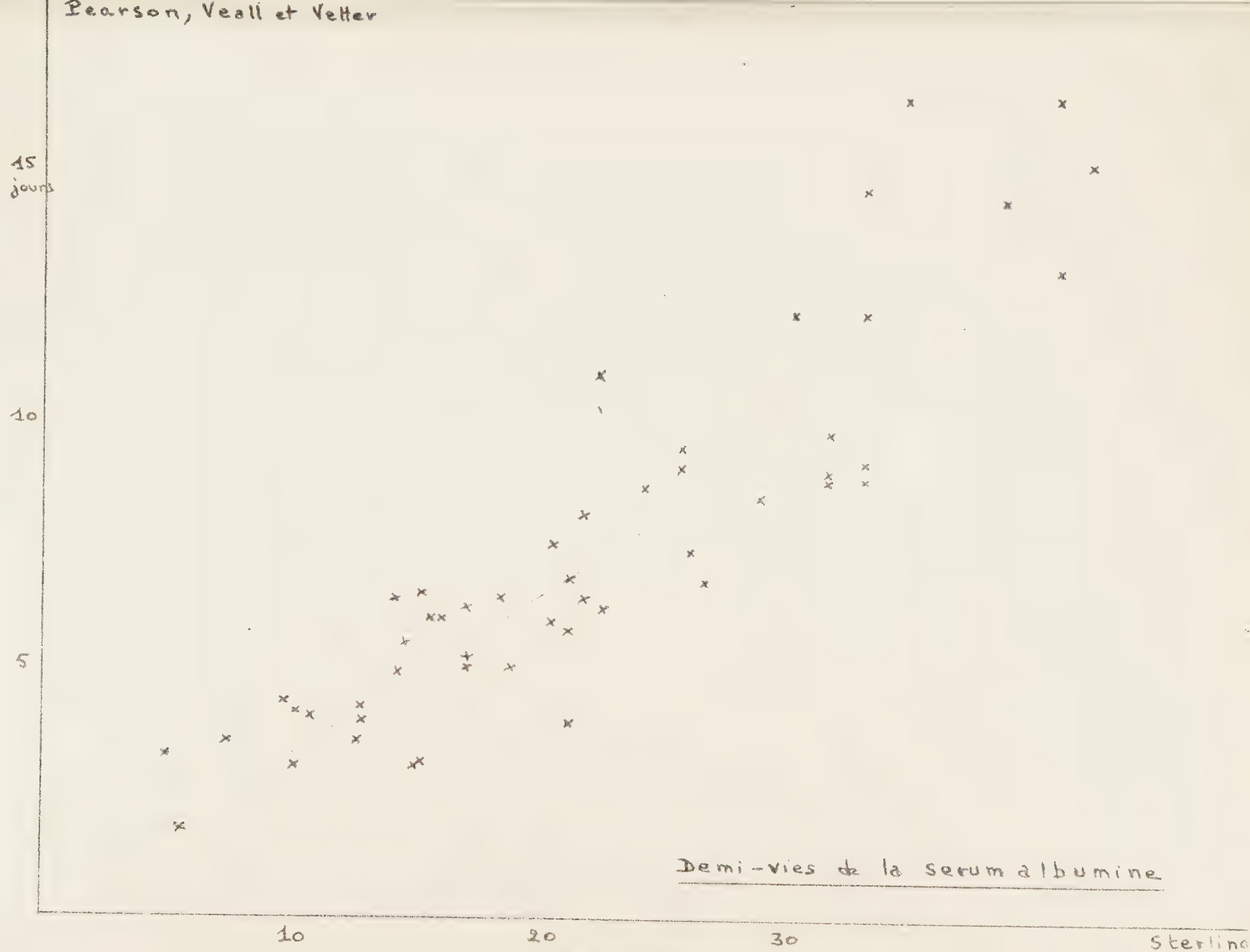

Pearson, Veall et Vetter
15
jours
10
5
Demi-vies de la serum albumine
10
20
30
Sterling

Figure 4

b - demi-vie selon STERLING (courbe urinaire).

On peut écrire, à un facteur près 0,693, le même pour l s deux équations,

$y = \frac{x}{a}$ selon PEARSON.

$y = \frac{x}{b} + \frac{z}{b}$ selon STERLING.

De ces deux équations, x ne pouvant jamais être nul, on tire l'équation suivante, reliant les demi-vies de l'albumine selon les deux méthodes utilisées :

$$a = b \frac{I}{I + \frac{z}{x}}$$

Nous voyons donc que, tant que la maladie n'affecte pas le rapport des deux espaces vasculaire et extravasculaire, a, demi-vie de l'albumine selon PEARSON, sera une fonction linéaire, passant d'ailleurs par l'origine des coordonnées, de la demi-vie selon STERLING, si les quantités d'albumine dégradée par jour sont identiques selon les deux méthodes. Or nous constatons sur la courbe que nous obtenons une droite passant par l'origine, de pente 0,38, ce qui correspond à un rapport $\frac{x}{x + z}$ égal à 0,38 c'est-à-dire que le rapport du pool vasculaire au pool total de l'albumine est égal à 0,380 pour un grand nombre des sujets que nous avons étudiés ; lorsque le rapport $\frac{a}{b}$ augmente, c'est-à-dire pour les malades représentés par les points situés au-dessus de la droite que nous avons tracée (figure 4), cela signifie que le pool vasculaire augmente par rapport au pool extravasculaire. Nous verrons, dans la suite de cette étude, si ces résultats se trouvent confirmés.

C) <u>Comparaison entre méthodes plasmatiques et méthodes urinaires.</u>

Nous allons présenter les résultats sous une autre forme : pour chacune des méthodes, nous allons indiquer le nombre de cas étudiés pour chaque maladie et le nombre de cas dont les résultats se trouvent augmentés ou diminués par rapport à ceux obtenus chez les normaux.

.../...

a) Méthodes reposant sur l'hypothèse que la dégradation de l'albumine se fait uniquement sur le pool vasculaire.

1) Méthodes n'utilisant que la radioactivité retrouvée dans le sang.

Méthode de VALLEE.

	Nbre de cas total	Nbre de cas diminués	valeurs nles 10,0 ± 4,1	Nbre de cas augmentés
Gastrites	3	2		1
Colites	2			2
Amaigris purs	6		3	3
Hypoprotidémie	6	2	1	3
Oed. card.	2	2		
Crohn	4	1	1	2

Méthode de MATTHEWS.

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas diminués	Valeurs nles 5,1 ± 1,7	Nbre de cas augmentés
Gastrites	2	1	1	
Colites	3		3	
Amaigrissement	11		7	4
Hypoprotidémie	11	1	7	3
Oed. cardiaques	4	2	2	
Oedèmes	2		2	
Néphrose lipoï	2	2		
Cirrh. ascit.	2		2	
Cirrh non ascit.	4	1	2	1
Crohn	6	3	3	

Il existe, à l'évidence, une grande différence entre ces deux séries de résultats.

2) Méthodes utilisant en plus la radioactivité retrouvée dans les urines : méthode de PEARSON, VEALL et VETTER.

.../...

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas diminués	Valeurs nles 9,5 ± 3,4	Nbre de cas augmentés
Gastrites	3	I	2	
Colites	3	2	I	
Amaigrissement	IO	1	7	2
Hypoprotidémie	II	4	4	3
Oedèmes card.	4	3		1
Oedèmes	3	1	2	
Néphrose lipoïdique	2	2		
Cirrhose ascitique	2		2	
" non ascitique	4	1	3	
Crohn	5	4	1	

3) Méthodes reposant sur l'hypothèse que la dégradation de l'albumine se fait sur le pool total de la sérum albumine. Ce sont les deux méthodes de STERLING.

Méthode n'utilisant que la courbe sanguine.

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas diminués	Valeurs nles II,I ± 2,8	Nbre de cas augmentés
Gastrites	3	3		
Colites	3		3	
Amaigrissement	II		6	5
Hypoprotidémie	II	2	5	4
Oedèmes card.	4	2	2	
oedèmes	3		3	
Néphrose lipoïdique	2	I	I	
cirrhose ascitique	2		I	I
" non ascitique	4	I	2	I
Crohn	6	3	3	

Méthode utilisant aussi la courbe d'excrétion urinaire de la radioactivité.

.../...

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas diminués	Valeurs nles 29,5 ± 8,I	Nbre de cas augmentés
Gastrites	3	1	2	
Colites	3	3		
Amaigrissement	IO	2	6	2
Hypoprotidémie	II	7	2	2
Oedèmes cardiaques	4	3		1
Oedèmes	3	2	1	
Néphrose lipoïdique	2	2		
Cirrhose ascitique	2		2	
" non ascitique	4	2	2	
Crohn	5	5		

Il est à noter tout de suite que les résultats selon ces deux dernières méthodes sont totalement différents.

Si nous comparons ces cinq tableaux, nous voyons que ce sont les deux méthodes VALLEE et STERLING courbe urinaire qui indiquent le plus grand nombre de valeurs de demi-vie différentes de la valeur normale ; malheureusement, pour une même maladie, les sujets sont partagés en deux catégories : les uns ont une demi-vie augmentée tandis que celle des autres est diminuée ; il semblera donc difficile de conclure que dans telle maladie la demi-vie varie dans tel sens alors que dans telle autre maladie, elle varie en sens inverse ; cela provient probablement du principe des calculs : nous avons déjà expliqué pourquoi la technique de calcul de VALLEE ne donnait pas de très bons résultats. Quant à la méthode de STERLING (courbe urinaire), si les résultats ne sont pas excellents, cela provient du fait que la demi-vie est obtenue uniquement à partir de la radioactivité QUj retrouvée le jour j dans les urines, exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée. Rappelons que le coéfficient de dégradation k est égal à la moyenne des rapports

$$\frac{QUj}{IOO - \sum_{x=1}^{x=j} QUj}$$

Les erreurs obtenues sur les valeurs de radioactivité retrouvée dans les urines peuvent provenir non seulement du comptage lui-même mais aussi :

.../...

I) du fait que le malade peut oublier de collecter un jour la totalité de ses urines ; cette erreur là est pratiquement impossible à éviter si le malade ne se rend pas compte lui-même de l'importance que peut avoir le recueil de ses urines : en effet l'infirmière a plusieurs malades en charge et la surveillance assidue de chacun est rendue d'autant plus difficile que les malades se trouvent dans des chambres seul et non en salle commune.

2) du fait que, après une injection intraveineuse de iodure de sodium marqué à l'iode I3I, comme nous l'avons dit au chapitre précédent, il faut tout de même 24 h, chez un sujet témoin, pour que 84% de la radioactivité injectée se retrouvent dans les urines.

Cette dernière cause d'erreur, en fait, ne peut intervenir dans les résultats obtenus par la méthode de STERLING courbe urinaire car nous ne prenons en considération que la radioactivité urinaire seule, et non sa comparaison à la valeur plasmatique.

Seule la première cause est susceptible d'intervenir ici en dehors d'un autre fait, physiologique lui : si chez les sujets normaux, nous obtenons une valeur à peu près constante du pourcentage retrouvé dans les urines, de la radioactivité injectée, il n'en est pas de même chez les sujets atteints d'une quelconque maladie. Les volumes des urines, d'un jour à l'autre, sont beaucoup plus variables.

Or, la demi-vie, par cette méthode de STERLING est calculée par la relation :

$$t\ 1/2 = 0{,}693 \times \text{valeur moyenne de } \left(\frac{IOO - \sum QUj}{QUj} \right)$$

S'il y a une erreur sur QUj, ce terme étant déjà faible puisque de l'ordre de 2 à 3, le terme $IOO - \sum QUj$ est grand et la moindre erreur sur QUj fera varier beaucoup le rapport $\frac{IOO - \sum QUj}{QUj}$; la moyenne de ces

.../...

rapports se fera alors sur des termes qui ne sont que très relativement constants ; il en résultera une erreur importante sur la valeur de la demi-vie t 1/2.

Il n'en est pas de même pour la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER, car là, la demi-vie se calcule par le rapport :

t 1/2 = 0,693 x valeur moyenne de $\frac{\text{Qp moyen}}{\text{QU}}$ comme nous l'avons expliqué dans l'exposé des différentes méthodes de détermination des demi-vies.

La valeur de Qp est au moins deux fois plus faible que celle de l'expression IOO - $\sum$ QUj, utilisée dans la méthode précédente. De plus l'erreur faite sur Qp est plus faible que celle faite sur QU. En effet, en théorie, seule l'erreur due au comptage de la radioactivité peut être faite sur Qp. En réalité, il arrive, chez certains malades sans que l'on puisse s'en expliquer les raisons, que la courbe représentant la radioactivité sanguine en fonction du temps, et ceci en coordonnées arithmétiques, ne soit pas très régulière ; dans 35% des cas, comme nous l'avons dit lorsque nous avons étudié la technique de calcul de VALLEE, il y a un, deux ou même parfois trois points s'écartant de la courbe que l'on a tendance à tracer passant par tous les autres points : l'erreur sur Qp est donc très nettement inférieure à celle faite sur QU.

La méthode de PEARSON, VEALL et VETTER, bien qu'utilisant aussi les résultats de radioactivité retrouvée dans les urines est cependant plus précise, tout au moins au point de vue calcul de la période biologique de l'albumine, que celle de STERLING (courbe urinaire) et ceci, indépendamment du fait que l'une suppose que la dégradation ne se fait que sur le pool vasculaire de l'albumine tandis que l'autre suppose que la dégradation se fait sur le pool total.

Si nous comparons maintenant les tableaux correspondants aux deux méthodes de PEARSON, VEALL et VETTER et STERLING courbe sanguine,

.../...

nous voyons que les résultats sont comparables en ce sens que, presque toujours, pour une maladie donnée, les résultats de la demi-vie sont soit augmentés, soit diminués par rapport à la valeur normale et ce pour les deux méthodes, et non pas, comme pour la méthode de STERLING (courbe urinaire) les uns diminués, les autres augmentés. On peut essayer d'interpréter physiologiquement les résultats de ces deux méthodes, indépendamment du fait que l'une suppose la dégradation sur l'albumine du pool vasculaire seul, et l'autre sur l'albumine totale.

Pour cela, rappelons que, dans la méthode de STERLING (courbe sanguine), la demi-vie est calculée à l'aide des résultats de la radioactivité sanguine : or la variation de la radioactivité sanguine est dûe, lorsque l'équilibre entre les différents compartiments albuminiques est atteint, d'une part à la dégradation des molécules d'albumine c'est-à-dire au catabolisme, d'autre part à l'apport de molécules d'albumine non radioactive nouvellement synthétisées c'est-à-dire à l'anabolisme. Chez un sujet normal, le catabolisme et l'anabolisme s'équilibrent.

Dans la méthode de PEARSON, pour déterminer la demi-vie de l'albumine, on rapporte les valeurs de radioactivité retrouvée dans les urines pendant 24 h. à la valeur moyenne de l'activité plasmatique pendant ce temps. Or la radioactivité retrouvée dans les urines est, sauf dans les cas de néphropathie, dûe à l'iode libéré après dégradation des molécules d'albumine. On peut donc dire que la demi-vie ainsi calculée est le reflet du catabolisme de l'albumine.

Ceci explique que les valeurs normales de demi-vies selon les deux méthodes sont les mêmes : l'anabolisme est égale au catabolisme.

Par analogie on peut conclure, dans les cas pathologiques que pour tous les sujets ayant un résultat identique selon les deux méthodes : STERLING (courbe sanguine) et PEARSON, VEALL et VETTER, que cette valeur obtenue soit augmentée ou diminuée par rapport aux valeurs normales, cela

.../...

signifiera que l'anabolisme est égal au catabolisme. Par contre, si la demi-vie calculée selon STERLING est supérieure à celle obtenue par la méthode de PEARSON, nous en conclurons que le catabolisme est supérieur à l'anabolisme ; enfin si cette demi-vie est inférieure pour la méthode de STERLING c'est que l'anabolisme sera supérieur au catabolisme.

D'une façon plus simple, nous avons calculé chez les normaux la valeur du rapport des demi-vies, calculées d'une part par la méthode de STERLING (sang), d'autre part, par la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER. La moyenne de ce rapport est de I,20, le sigma étant de 0,47.

Nous pourrons donc dire que, chez les malades pour lesquels le rapport $\frac{T\ 1/2\ STERLING}{T\ 1/2\ VEALL}$ est inférieur à 0,73 c'est-à-dire m - 1 sigma, l'anabolisme est supérieur au catabolisme, ceux pour lesquels ce rapport est supérieur à I,67 c'est-à-dire m + 1 sigma, le catabolisme est supérieur à l'anabolisme.

Par exemple, nous considérons le cas des gastrites :

Les valeurs des demi-vies obtenues pour ces trois malades selon la méthode de STERLING se trouvent abaissées tandis que, par la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER, l'une est diminuée, les deux autres étant normales. Nous en conclurons que :

I - Pour le Ier cas, l'anabolisme de l'albumine est égale au catabolisme.

2 - Pour les deux autres sujets, l'anabolisme est supérieur au catabolisme de l'albumine.

Si nous étudions les résultats obtenus chez les malades atteints de colite, nous déduisons que chez les trois malades, le catabolisme est supérieur à l'anabolisme.

Sur les 11 cas de malades en hypoprotidémie étudiés de ces deux manières, nous avons cinq sujets pour lesquels le rapport $\frac{t\ 1/2\ STERLING}{t\ 1/2\ VEALL}$

.../...

se situe entre les valeurs 0,73 et I,67 c'est-à-dire que pour ces cinq sujets, l'anabolisme des protéines est égal au catabolisme. Chez les six autres malades, le catabolisme est supérieur à l'anabolisme, ce qui d'ailleurs peut expliquer leur hypoprotidémie, car le rapport des demi-vies se trouve supérieur à I,67.

Nous avons résumé dans un tableau ce qui se passe pour tous les malades que nous avons pu étudier comme nous venons de l'expliquer :

	catabolisme = anabolisme	catabolisme > anabolisme	catabolisme < anabolisme
Gastrites	2		I
Colites		3	
Amaigrissement	4	5	I
Hypoprotidémie	5	6	
Oedèmes cardiaques	I	2	I
Oedèmes	2	I	
Néphrose lipoïdique	I	I	
Cirrhose ascitique	2		
" non ascitique	2	2	
Crohn	2	3	

Le fait que cinq malades amaigris sur dix voient leur catabolisme supérieur à leur anabolisme n'a rien d'étonnant car ces malades amaigris étaient en hypoprotidémie . Nous pouvions donc nous attendre à ce résultat.

Les résultats obtenus dans les colites n'ont rien de surprenant non plus. On ne peut en dire autant pour le cas de gastrite pour lequel l'anabolisme est supérieur au catabolisme ; l'explication est peut être dans le mode de calcul de la demi-vie selon PEARSON. En effet, la demi-vie, rappelons-le, se calcule par le rapport t 1/2 = 0,693 x valeur moyenne de $\frac{Qp\ moyen}{Qu}$. La valeur de t 1/2 se trouve augmentée car la valeur de Qu se trouve diminuée : en effet, les malades atteints de gastrite ont, en général, une fuite protéique au niveau de l'estomac. Ces molécules devraient être détruites par le milieu acide de l'estomac, riche en pepsine. Mais chez les malades atteints de gastrite, l'acidité du liquide gastrique est très

.../...

faible et la quantité de pepsine secrétée est très diminuée. On pourrait donc penser que dans ce cas, les molécules d'albumine ne seront lysées que lorsqu'elles auront atteint le milieu intestinal, puis l'iode ainsi libéré sera en partie réabsorbé dans le sang avant d'être éliminé dans les urines. Il existe donc un moment, qui peut être long, où la radioactivité a déjà quitté le sang mais n'est pas encore arrivée dans les urines ; dans ce cas Qu est sous-évalué, ce qui explique que le rapport $\frac{Qp\ moyen}{Qu}$ soit augmenté.

Nous verrons plus loin, si par la détermination des pools et des quantités d'albumine dégradée par jour, nous retrouvons les mêmes résultats.

Le fait que dans les autres maladies ; oedèmes, néphrose lipoïdique, cirrhose ascitique et non ascitique, nous ayons la moitié des malades pour lesquels le catabolisme est égal à l'anabolisme, l'autre série de malades ayant un catabolisme supérieur à l'anabolisme provient du fait que ces malades étaient plus ou moins atteints, donc dans un état plus ou moins grave.

En conclusion de toute cette étude, il semblerait donc que les deux méthodes à utiliser seraient celle de STERLING (courbe sanguine) et celle de PEARSON, VEALL et VETTER, car utilisées ensemble, elles apporteraient des renseignements intéressants.

CONCLUSION : l'analyse des causes d'erreur des diverses méthodes employées permet de conclure que pour ce qui concerne le calcul de la période biologique de la sérum albumine, il est bon d'utiliser simultanément :

I) La détermination sur papier semi-logarithmique de la période de décroissance des concentrations sanguines entre le 4ème jour et le IOème jour.

2) La détermination du coéfficient de catabolisme selon la mé-

.../...

thode de VEALL et VETTER, à partir des quantités éliminées quotidiennement par les urines et les selles, rapportées à la quantité présente dans le plasma le même jour.

a) chez les normaux la période biologique selon la première méthode est de II,I jours, le sigma étant de 2,8 ; selon la seconde méthode, elle est de 9,5 jours, le sigma étant de 3,4. Ces chiffres sont en accord avec ceux de WOCHNER (50) figure 5. Le rapport entre les résultats fournis par les deux méthodes est normalement compris entre 0,73 et I,67.

b) Lorsqu'avec la méthode de VEALL et VETTER, la période est plus petite que 6,I jours, cela signifie que le catabolisme est anormalement augmenté. (exprimé en coéfficient de catabolisme, $\left(\frac{0,693}{T\ 1/2}\right)$ les valeurs correspondantes sont supérieures à 0,II5).

c) Lorsque le rapport entre les deux périodes est compris entre 0,73 et I,67 le catabolisme et l'anabolisme sont du même ordre de grandeur .

Lorsque le rapport est supérieur à I,67 le catabolisme l'emporte sur l'anabolisme, lorsque le rapport est inférieur à 0,73 l'anabolisme l'emporte sur le catabolisme.

COMPARAISON DES POOLS.

Là encore nous avons présenté les résultats sous forme de tableaux regroupant les malades selon leur maladie (pages suivantes). Nous avons calculé la quantité d'albumine totale par kilogramme de poids, et le rapport du pool vasculaire au pool total de l'albumine, seules quatre méthodes ont pu être comparées, puisque le mode de calcul de MATTHEWS ne permet d'obtenir qu'un coéfficient de dégradation, donc une demi-vie, et la quantité d'albumine dégradée par jour connaissant le pool vasculaire, la dégradation se faisant uniquement sur l'albumine contenue dans ce compartiment.

.../...

	Nom	vol. plasm. mg/kg	Periode t 1/2 jours	% pool plasm. catabolisé par h.	taux de degradation mg/kg/h
Temoins	R. M.	36	18,8	0,44	5,7
	C. E. B.	40	21	0,42	5,9
	W. M.	41	16	0,46	7,4
	J. G	35	16,4	0,37	5,5
	G. C.	46	24,[illegible]	0,36	6,1
Malades ayant des fuits intestinaux en poleins					
	J. D.	34	4,5	1,50	10
	N. B.	37	4,4	1,75	10
	B. D.	38	8,2	1,00	9,5
	G. L.	43	9,6	0,73	5,8
	T. G.	53	6,6	0,85	8,1

Figure 5

Nom	Age	Pds kg	Pool $P_1 + P_2$ g/l — Méth STERLING courbe sang.	Méth.VALLEE	Méth STERLING courbe urin.	Méth. PEARSON VEALL et VETTER	$P_1 + P_2$ — Méth STERLING courbe sang	Méth VALLEE	Méth STERLING courbe urin	Méth PEARSON VEALL et VETTER
ermaux										
D... ♂		63	5,86		7,72	9,65	0,320		0,131	0,129
M... ♂	56	52,5	5,87	4,36	6,78	7,17	0,467	1,0	0,404	0,382
I... ♂	45	73	3,73	3,68	5,76	5,84	0,428	0,420	0,277	0,376
I... ♂	42	80	6,42		6,21	6,55	0,292		0,302	0,286
N... ♀		62	4,50	4,16	5,49	5,29	0,365	0,461	0,299	0,310
A... ♀	59	59	3,50	2,56	3,56	3,24	0,375	1,0	0,369	0,404
R... ♂	64	65	2,95	3,25	4,13	4,02	0,380	0,592	0,272	0,279
H... ♂	27	66	4,0	4,88	4,44	4,51	0,390	0,456	0,351	0,345
venne			4,60	3,89	5,51	5,78	0,377	0,655	0,300	0,313
art - type			1,28	0,83	1,41	2,03	0,055	0,274	0,083	0,088
strites										
MP... ♂	27	78	4,44	3,96	4,69	4,64	0,380	0,544	0,360	0,362
VRF... ♂	32	59	3,13	2,75	5,12	6,74	0,455	0,555	0,278	0,210
E... ♂	60	68	2,90	3,94	5,16	6,15	0,490	0,351	0,275	0,231
venne			3,49	3,55	4,99	5,83	0,442	0,481	0,304	0,268
maximum			0,95	0,80	0,80	1,21	0,062	0,132	0,056	0,095
lites										
V... ♀	54	46	3,12	3,83	2,54	2,56	0,366	0,415	0,450	0,445
C... ♀	19	66	5,25	5,36	5,36	4,96	0,380	0,535	0,372	0,415
C... ♂	64	58	2,87		2,77	2,34	0,354		0,366	0,433
venne			3,75	4,60	3,58	3,25	0,366	0,470	0,396	0,431
maximum			1,50	0,76	1,80	1,61	0,014	0,055	0,054	0,016

Nom	Age	Pds Kg	Pool : $P_1 + P_2$ / Kg — Méth STERLING : courbe sang.	Méthode VALLEE	Méth STERLING : courbe urin.	Méth. PEARSON VEALL et VETTER	$P_1 / P_1 +$ — Méth STERLING : courbe sang.	Méthode VALLEE	Méth STERLING : courbe urin.	Méth. PEARSON VEALL et VETTER
grissement sur + hypoalbuminémie.										
... ♂	42	49,5	6,62	7,20	7,64	7,40	0,300	0,462	0,260	0,265
... ♀	49	26	6,52		5,79	5,85	0,323		0,364	0,359
... ♂	60	52	5,60	5,48	7,44	8,22	0,367	0,532	0,276	0,249
... ♂	32	42	4,74	5,02	5,76	5,95	0,436	0,460	0,359	0,348
... ♂		63	5,46	6,28			0,379	0,467		
... ♂	[illegible]	43	2,10		2,50	2,38	0,454		0,378	0,397
... ♂	60	50	6,08	4,54	6,50	5,52	0,276	0,568	0,258	0,304
... ♂	41	40	7,28		6,26	5,09	0,220		0,256	0,314
NELY ♂	42	50	8,52		7,64	7,88	0,324		0,361	0,350
DE ♂	19	49	4,77	4,10	5,61	5,22	0,340	0,632	0,289	0,310
enne			5,77	5,44	6,13	5,94	0,342	0,520	0,311	0,322
ax-mur			3,67	1,76	3,63	3,56	0,122	0,112	0,067	0,075

Pool total et proportion du pool vasculaire de la sérum albumine.

Nom	Age	Pds Kg	Pool $P_1 + P_2$ g/kg — Méth STERLING courb sang.	Méthode VALLEE	Méth. STERLING courb. urin.	Méth. PEARSON VEALL et VETTER	$P_1 / P_1 + P_2$ — Méth STERLING courbe sang.	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urin	Méthode PEARSON VEALL et VETTER
Hypoprotidémie - amaigrissement + pathologie intestinale variée.										
M... ♂		58	5,72		4,94	4,98	0,172		0,443	0,438
L... ♂	40	76	1,96		1,79	1,86	0,410		0,448	0,431
M... ♂	53	54	3,22	2,81	3,72	3,20	0,330	1,0	0,286	0,332
L... ♂	56	50	5,93		5,99	5,74	0,410		0,406	0,423
B... ♂	61	46	6,06		5,23	4,78	0,365		0,423	0,462
U... ♀	74	48	4,47	3,56	3,64	3,74	0,310	0,491	0,381	0,370
T... ♂	45	50	3,57		3,34	3,41	0,333		0,356	0,348
U... ♂	70	58	3,80	3,03	5,11	4,66	0,450	0,659	0,335	0,366
D... ♂	34	79	1,61	1,37	2,06	2,42	0,348	0,454	0,272	0,231
T... ♂	60	45	6,11	5,40	6,34	5,79	0,283	0,432	0,273	0,298
V... ♂	40	56	1,18	0,87	2,04	1,26	0,430	1,0	0,247	0,401
yenne			3,97	2,84	4,02	3,80	0,349	0,673	0,352	0,373
maximum			2,79	2,56	2,32	2,54	0,177	0,327	0,096	0,142

Pool total et proportion du pool vasculaire de la sérum albumine.

Nom	Age	Pds kg	Pool $P_1 + P_2$ g/kg — Méth STERLING courbe sang	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urin.	Méthode PEARSON VEALL et VETTER	$P_1/P_1 + P_2$ — Méth STERLING courbe sang.	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urin.	Méthode PEARSON VEALL e VETTER
Oedèmes cardiaques										
ALT... ♂	58	60	2,38	2,00	3,73	2,50	0,460	0,566	0,230	0,325
CE HEG.. ♂	33	76	1,95	2,66	4,25	4,11	0,565	0,163	0,260	0,269
OD... ♂	60	117	3,18		3,10	3,36	0,317		0,325	0,299
AY... ♂	45	79	6,62		8,53	10,68	0,345		0,268	0,214
Moyenne			3,53		4,90	5,16	0,397		0,271	0,277
Δ maximum			3,09		3,63	5,52	0,168		0,054	0,063
Oedèmes										
ON... ♂		88	8,21		10,14	9,91	0,490		0,316	0,323
ET... ♀	35	52,5	3,46	3,22	4,77	3,32	0,378	0,457	0,397	0,496
AL... ♀	54	35	4,86		5,43	5,01	0,360		0,335	0,364
Moyenne			5,66		6,45	6,08	0,389		0,350	0,381
Δ maximum			2,55		3,69	3,83	0,007		0,047	0,075
Néphrose lipoïdique										
HOU... ♀	37	49	3,13	2,99	3,06	2,41	0,295	0,538	0,302	0,382
AR... ♀	17	60	2,51		3,00	2,71	0,320		0,268	0,296
Moyenne			2,82		3,03	2,56	0,308		0,285	0,339

Pool total et proportion du pool vasculaire de la sérum albumine.

Nom	Age	Pds	Méth STERLING courbe sang	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urin	Méth. PEARSON VEAIL et VETTER	Méth STERLING courbe sang.	Méthode VALLEE	Méth STERLING courbe urin.	Méth PEARSON VEAIL et VETTER
Cirrhose ascitique.										
FRA... ♀	62	63	3,39	3,33	3,73	3,93	0,423	0,576	0,384	0,3
FLA... ♀	58	93	2,04	1,90	2,10	2,17	0,378	0,429	0,367	0,3
Moyenne			2,72	2,62	2.92	3,05	0,401	0,473	0,376	0,3
Cirrhose non ascitique.										
BON... ♀	49	62	6,01	5,66	6,49	5,98	0,302	0,433	0,280	0,3
POM... ♀	72	58	0,99	0,81	1,44	1,41	0,475	0,489	0,326	0,3
BES... ♀	58	51	5,46	1,23	5,74	5,73	0,390	0,759	0,371	0,3
SOR... ♂	36	55	4,90	4,62	4,56	4,45	0,348	0,576	0,374	0,3
Moyenne en excluant Bon.			5,45	4,17	5,60	5.39	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Δ maximum			0,55	2,94	1,04	0,94	0,045	0,190	0,062	0,0
Crohn										
MOT... ♂	40	57	5,90	5:35	6,38	4,98	0,278	0,547	0,301	0,4
SOU... ♂	32	52	2,31		1,65	1,83	0,455		0,638	0,5
ROU... ♂	20	52	3,36	4,08			0,381	0,354		
SIL... ♀	46	45	4,06	3,24	3,83	3,47	0,365	0,568	0,387	0,4
LEC... ♀	32	51	4,96		5,94	5,16	0,353		0,295	0,3
BIG... ♀	29	46	4,14	2,74	6,15	5,0	0,270	0,496	0,182	0,2
Moyenne			4,29	3,85	4,79	4,09	0,350	0,491	0,361	0,4
Δ maximum			2,61	1,50	3,14	2,26	0,105	0,137	0,277	0,1

Pool total et proportion du pool vasculaire de la sérum albumine.

I - POOL TOTAL D'ALBUMINE.

Comme pour les demi-vies, nous avons porté sur du papier millimétré les valeurs des pools exprimés en g/Kg, sur l'une des figures, (figure 6) l'abscisse d'un point étant la valeur du pool obtenu selon la méthode de STERLING par la courbe sanguine, l'ordonnée étant la valeur du pool obtenu par la méthode de PEARSON pour le même malade ; sur une autre figure, (figure 7) les comparaisons portaient sur les résultats obtenus par les méthodes de STERLING courbe urinaire et PEARSON ; sur la dernière figure, (figure 8), enfin, les deux méthodes comparées étaient celle de VALLEE et celle de PEARSON. Nous avons pris, pour ces trois graphiques, la même échelle en abscisse et en ordonnée car il semblait logique, si les méthodes étaient toutes valables, que les valeurs des pools soient les mêmes quelle que soit la méthode et que, par conséquent, les points correspondants se trouvent à peu près sur la première bissectrice de l'angle formé par les axes de coordonnées. Si cela semble vrai lorsqu'on compare les deux méthodes de STERLING courbe urinaire (en x) et PEARSON, (en y), en effet la pente de la droite de régression est de I,06, le coéfficient de corrélation étant de 0,95, le nombre de valeurs étant de 55, cela ne l'est plus lorsque l'on compare les méthodes de STERLING courbe sanguine (en x) et PEARSON (en y), encore que les points se trouvent dispersés d'une manière à peu près identique de part et d'autre de la bissectrice de l'angle formé par les axes de coordonnées ; si bien que la pente de la droite de régression est de 0,93, le coéfficient de corrélation étant de 0,79 ; cela l'est encore moins lors de la comparaison des méthodes de VALLEE (en x) et PEARSON (en y); les points, à l'exception de quelques uns, se trouvent d'un même côté de la bissectrice, celui correspondant à un angle supérieur à 45° c'est-à-dire que les valeurs des pools selon la méthode de PEARSON sont plus élevées que selon la méthode de VALLEE. Ici, la pente de la droite de régression est de 0,76, le coéfficient de corrélation étant de 0,67 pour 36 valeurs. Sur les trois graphiques, nous avons tracé la droite de régression calculée.

.../...

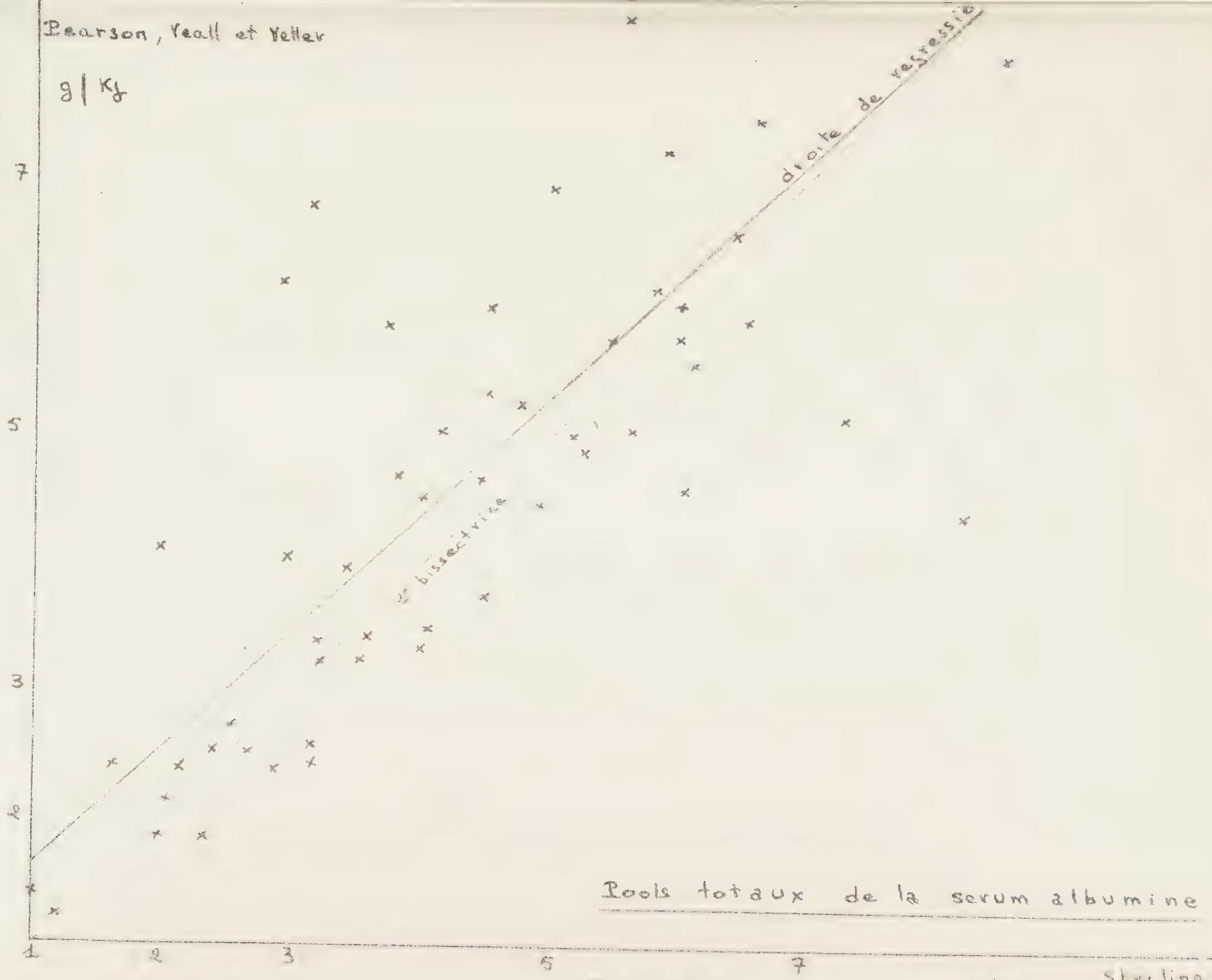


Figure 6

Sterling

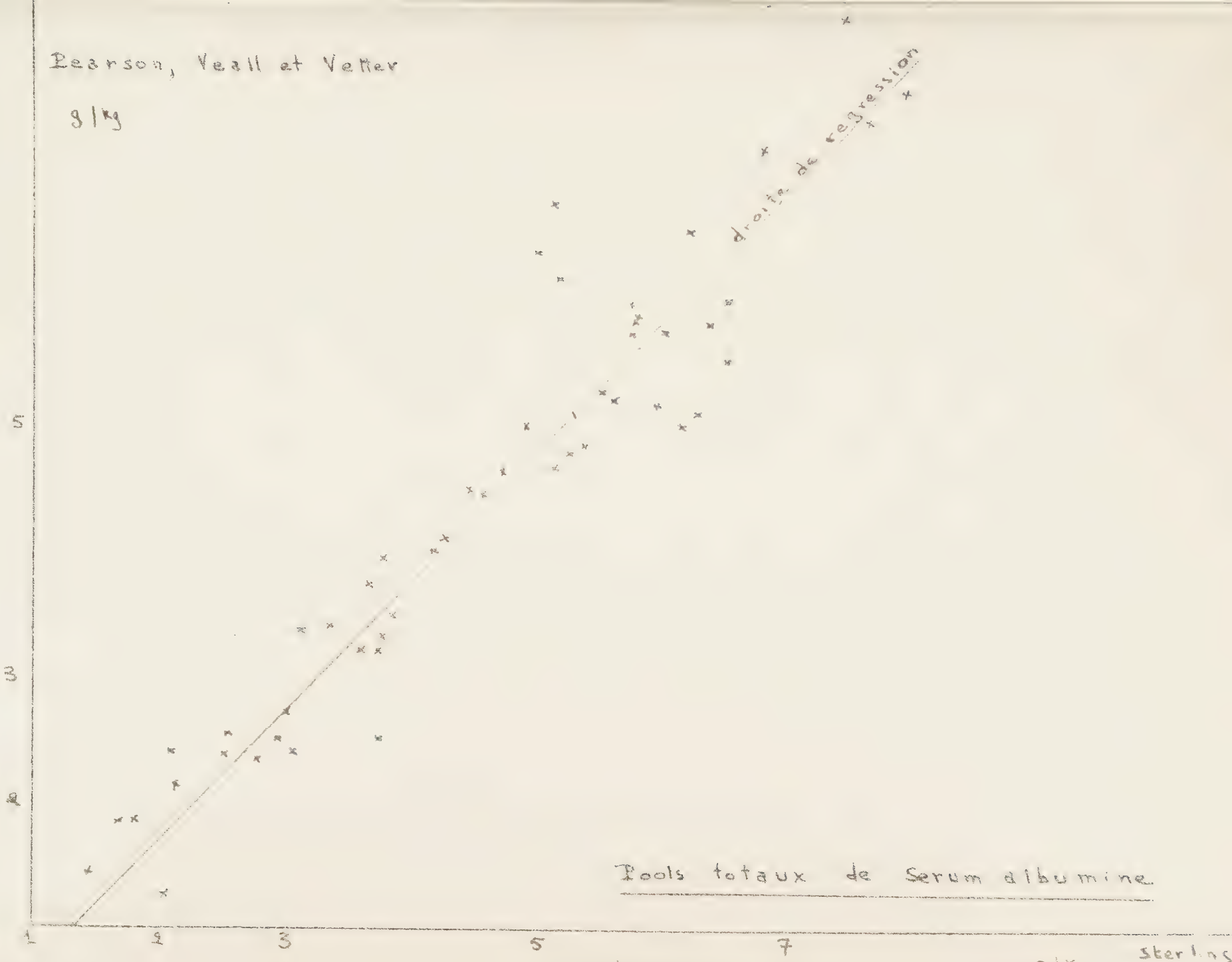

Pearson, Veall et Vetter
g/kg
droite de regression
Pools totaux de Serum albumine
1
2
3
5
7
g/kg
sterling
(urin

Figure 7

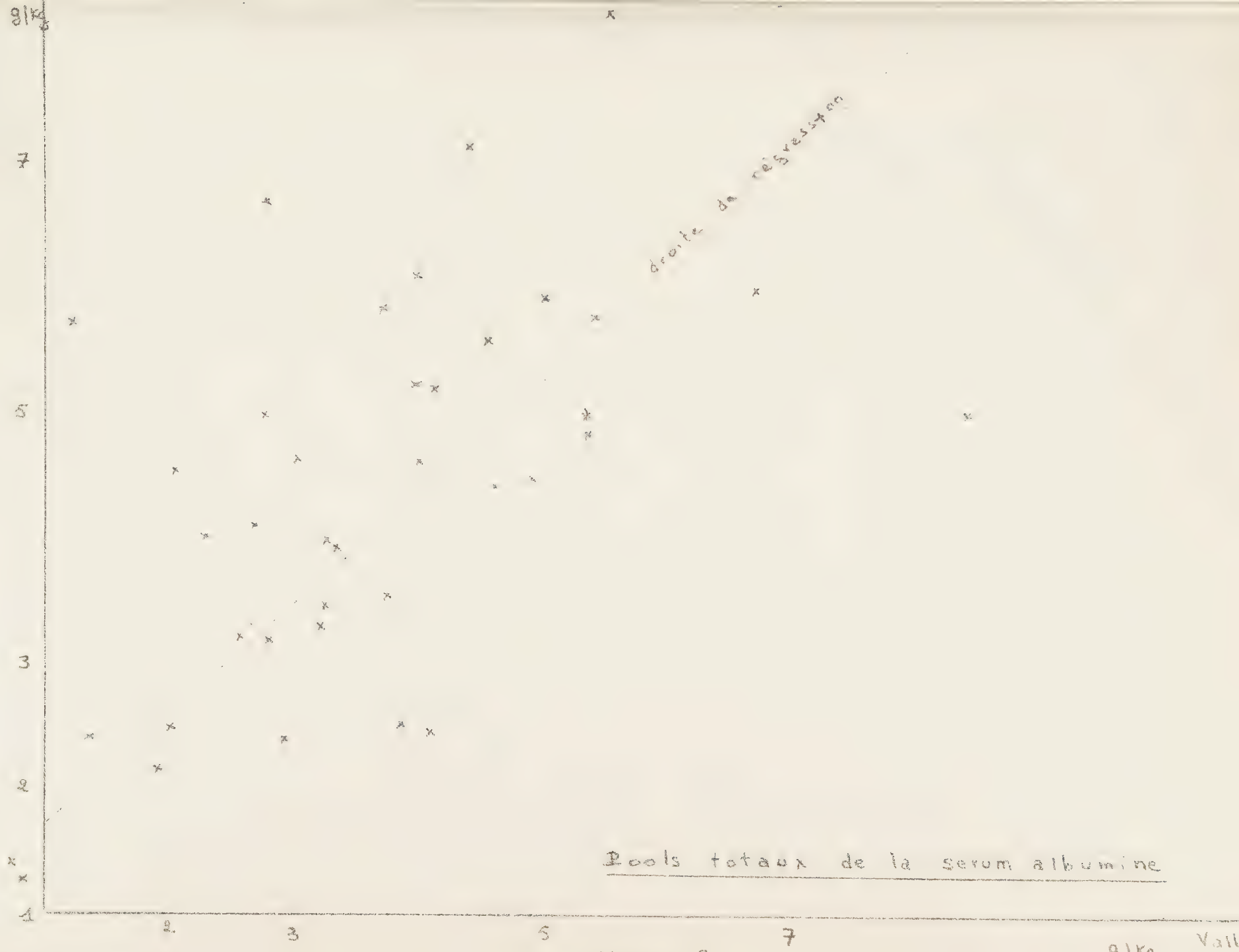

g/kg
7
5
3
2
1
2
3
5
7
g/kg
droite de régression
Pools totaux de la serum albumine

Figure 8

On peut en conclure, que les deux méthodes PEARSON et STERLING courbe urinaire donnent des résultats identiques, mais leur concordance est beaucoup moins bonne avec les deux autres méthodes bien que statistiquement, elle soit valable notamment avec la méthode de STERLING sanguine.

Les valeurs normales sont de 5,78 gr/kg (3,75 à 7,81) pour la méthode de PEARSON, de 4,60 gr/kg (3,32 à 5,88 gr/kg) pour la méthode de STERLING sanguine. Ces chiffres sont en accord avec ceux fournis par la littérature (41,57).

EN PATHOLOGIE - A première vue il ne semble pas y avoir de différences significatives entre les groupes de malades et ceci quelle que soit la méthode de calcul car les points correspondants à une même maladie semblent décrire toute l'échelle des abscisses et des ordonnées.

L'analyse des principales situations va nous permettre d'examiner ces faits et de montrer que la cause principale en est le mode d'expression du résultat : grammes de protéines par Kg de poids actuel.

Nous avons dressé deux tableaux, l'un pour la méthode de STERLING courbe sanguine, l'autre pour la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER ; dans ces deux tableaux les malades sont rangés en 3 groupes selon que leur pool total exprimé en gr/kg est augmenté, à l'intérieur des valeurs normales, ou diminué.

I) Méthode de STERLING.

.../...

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas augmentés	Valeurs nles 3,32 - 5,83	Nbre de cas diminués
Gastrites	3		I	2
Colites	3		I	2
Amaigrissements purs	II	5	[illegible]	I
Hypoprotidémies	II	3	4	[illegible]
Oedèmes cardiaques	4		I	3
Oedèmes	[illegible]	I	2	
Néphrose lipoïdique	2			2
Cirrhose ascitique	[illegible]		I	[illegible]
" non ascitique	4	I	2	[illegible]
Crohn	6	I	[illegible]	I
TOTAL	[illegible]	[illegible]	2I	17

2) Méthode de PEARSON, VEALL et VETTER.

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas augmentés	Valeurs nles 3,75 - 7,8I	Nbre de cas diminués
Gastrites	3		[illegible]	
Colites	3		I	2
Amaigrissements purs	9	2	[illegible]	I
Hypoprotidémies	II		5	[illegible]
Oedèmes cardiaques	4	I	I	2
Oedèmes	3	I	I	I
Néphrose lipoïdique	2			2
Cirrhose ascitique	2		I	I
" non ascitique	4		3	[illegible]
Crohn	5		3	2
TOTAL	46	4	24	[illegible]

On peut constater sur ces tableaux, remarquables par le fait qu'ils ne réunissent que des malades présentant tous une hypoprotidémie de concentration plasmatique, que le pool total n'est pas altéré dans la moitié des cas environ ; il est diminué dans plus du quart des cas (ce chiffre est plus élevé par la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER) et enfin il est augmenté dans moins du quart des cas (ce chiffre est plus élevé par la méthode de STERLING).

.../...

Ce dernier résultat paraît pour le moins paradoxal, car on imagine assez mal des malades évoluant vers l'hypoprotidémie tout en accroissant leur stock de protéines. C'est ce dernier groupe qui permet de mieux comprendre l'erreur apportée par l'expression gr/kg de poids actuel.

Considérons en effet le groupe des sujets présentant une hypoprotidémie avec amaigrissement important. C'est dans ce groupe que nous trouvons le plus de cas où le pool de protéines paraît augmenté. Ces malades ont maigri. Mais si l'on compare leur situation actuelle à leur situation avant leur maladie, on se doit de décomposer les faits de la manière suivante : leur amaigrissement se traduit par une réduction de leur poids ; or cet amaigrissement a porté sur les graisses et sur les tissus musculaires. Considérons maintenant leur hypoprotidémie comme une perte de protéines: de deux choses l'une, ou bien la perte de protéines a été proportionnelle à l'amaigrissement et dans ce cas le pool de protéines rapporté au Kg de poids n'aura pas changé, ou bien la perte de protéines aura été proportionnellement plus faible que l'amaigrissement et le pool de protéines rapporté au kg de poids paraîtra artificiellement augmenté.

C'est ce que montre bien ce tableau comparatif indiquant la valeur du pool, selon la méthode de PEARSON, des malades amaigris, rapportée à leur poids actuel et à leur poids lorsqu'ils étaient bien portants, ceci pour les malades dont nous avons pu retrouver, dans leur dossier, la valeur de leur poids antérieur.

	Pool l'albumine g/kg	
	Poids actuel	Poids antérieur
MAR...	7,40	6,25
QUE...	5,85	3,80
PER...	5,95	4,24
BOU...	4,51	4,19
CON...	2,38	1,86
DAD...	5,52	4,68
DUG...	5,09	3,13
DON...	7,88	4,92

.../...

Notre hypothèse que les malades avaient maigri sur leurs pools tissulaires autres que protéique, s'avère ici vérifiée pour presque tous les malades ; en effet, ceux qui avaient un pool augmenté ou dans les limites normales supérieures lorsqu'on considérait leur poids actuel, ont maintenant un pool normal voisin de la valeur moyenne obtenue chez les normaux qui est de 5,78 g/kg. Les résultats des malades amaigris se trouvent alors groupés et sont proches de la valeur moyenne normale de 5,78 g/kg à l'exception de CONNAN, qui ayant déjà un pool trop faible, voit cette valeur s'éloigner encore plus de la normale ; ce malade est à considérer à part car il était très amaigri, dans un état voisin de la cachexie ; ce résultat ne fait que confirmer ce que l'on pouvait remarquer en examinant ce malade, à savoir qu'il avait maigri non seulement sur sa graisse mais aussi sur ses muscles ; son pool protéique devait donc être diminué. On arrive ainsi à retrouver des résultats que l'on avait obetnus aussi par la mesure du potassium et du sodium échangeables par ce que J.J. BERNIER et N. VIDON ont appelé la "dissection isotopique" ; la différence entre ces deux méthodes est que l'une est qualitative, l'autre quantitative.

Quant aux cirrhotiques et aux malades ayant des oedèmes, quelle que soit l'origine, ils ont un pool d'albumine soit diminué, soit se situant dans les valeurs normales inférieures ; cela peut provenir de ce que leur poids ayant augmenté du fait des oedèmes et leur pool protéique étant peut être resté le même, ce dernier se trouve diminué lorsqu'il est exprimé par rapport au poids actuel du malade.

II - RAPPORT DU POOL VASCULAIRE AU POOL TOTAL.

L'analyse des tableaux fait apparaître des résultats assez voisins pour différentes méthodes STERLING (courbe sanguine) et STERLING (courbe urinaire) et IMARSON, VEALL et VETTER. La méthode de VALLEE donne des chiffres beaucoup plus élevés, la méthode de MATTHEWS ne permet pas de déterminer ce rapport.

.../...

La moyenne des valeurs normales est de 0,377 (σ : 0,055) pour la méthode de STERLING sanguine ; 0,301 (σ : 0,082) pour la méthode de STERLING courbe urinaire et de 0,313 (T : 0,088) pour la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER.

Ces chiffres sont en accord avec ceux fournis par la littérature. Ceci signifie que 1/3 environ de l'albumine se trouve dans le plasma et que les 2/3 se trouvent distribués extérieurement au plasma.

Si l'on se souvient que le liquide interstitiel contient de l'albumine et que le volume de ce liquide est environ 4 fois plus grand que celui du liquide plasmatique (le volume plasmatique représente 5% du poids du corps, et le liquide extra-cellulaire total 25% ; par différence le liquide interstitiel représente 20% du poids corporel) cela voudrait dire que la concentration de l'albumine dans le liquide interstitiel devrait être 2 fois moindre que dans le plasma. Un tel raisonnement conduit à admettre que le liquide interstitiel aurait une concentration moyenne de 20gr/l d'albumine. Ce chiffre est plus élevé que les moyennes généralement admises, valeurs obtenues à partir du liquide d'oedème.

Il est difficile d'expliquer cet écart, car il est possible qu'il ne soit dû qu'à une déviation du résultat liée à la méthode de détermination des pools ; il est possible aussi que cela révèle que la concentration déterminée dans les liquides d'oedèmes est réellement plus faible que la concentration moyenne, ce qui reviendrait à admettre que la concentration en albumine dans le liquide interstitiel serait plus élevée en d'autres endroits. Cette dernière hypothèse rejoint les constatations faites par d'autres auteurs qui ont noté l'importance du taux d'albumine dans certains organes (le foie notamment).

EN PATHOLOGIE - On notera dans nos résultats, qu'il y a relativement peu d'écart entre les diverses valeurs de ce rapport à travers la pathologie. Ceci s'explique par le fait que ce rapport tient autant aux variations de

concentrations des protéines dans chaque compartiment, qu'aux variations propres du volume plasmatique, lesquelles peuvent être déterminées par la pathologie.

On notera notamment que chez les malades hypoalbuminémiques avec amaigrissement pur, le rapport a tendance à diminuer, ce qqui signifie une augmentation relative du secteur interstitiel. Ceci veut dire que chez ces malades, dont on sait déjà que leur hypoalbuminémie est plutôt dûe à un phénomène de dilution, la charge protéique a tendance à augmenter dans le secteur interstitiel aux dépens du plasma.

Chez les oedémateux (oedèmes cardiaques, oedèmes de la néphrose lipoïdique) où l'on s'attend à trouver une diminution du rapport dûe à l'augmentation du liquide interstitiel du fait des oedèmes, ce phénomène s'observe plus nettement avec les résultats fournis par VEALL et VETTER, que par STERLING courbe sanguine.

Chose curieuse ceci ne s'observe pas dans les cas de cirrhoses que nous avons étudiés, mais il est possible que dans ce cas, l'augmentation relative du volume plasmatique ait contribué à compenser, dans le rapport, l'augmentation du volume du liquide interstitiel.

Enfin le rapport n'est pas apparu très modifié en cas d'hypoprotéinémie avec perte digestive, ce qui tendrait à montrer que chez ces malades, la perte porte également sur les deux compartiments.

EN CONCLUSION

Les méthodes de STERLING (courbe sanguine) et de PEARSON, VEALL et VETTER sont très voisines du point de vue résultats obtenus pour le calcul des pools d'albumine ; il sera plus aisé d'utiliser la méthode de STERLING (courbe sanguine) car elle ne nécessite que peu de matériel : du papier semi-logarithmique et est utilisable même si la courbe représentant en coordonnées arithmétiques la radioactivité sanguine en fonction du

temps n'est pas parfaite.

La méthode de PEARSON, VEALL et VETTER semble donner des résultats plus significatifs bien que, comme nous l'avons expliqué lors de l'étude théorique de cette méthode, la détermination du point d'équilibre ne soit pas toujours facile. Si l'on a bien les prélèvements sanguins, urinaires et fécaux pendant dix jours, il est possible généralement de trouver le point d'équilibre ; il arrive cependant de temps à autre qu'au bout de dix jours, le point d'équilibre ne soit pas atteint ; dans ce cas d'ailleurs, les résultats obtenus par les deux méthodes de STERLING sont très différents, pouvant aller du simple au quadruple. Dans ce cas donc, les autres systèmes de calcul ne donnent pas non plus de résultats valables.

Les valeurs normales du pool total sont de 5,8 gr/kg (3,75 à 7,80) pour la méthode de PEARSON et de 4,60 gr/kg (3,3 à 5,9) pour la méthode de STERLING sanguine.

Pour que ces résultats prennent toute leur signification pathologique ils doivent être rapportés non seulement au poids actuel du malade mais aussi à son poids avant qu'il ne soit malade.

Le rapport des pools : pool vasculaire/pool total, est de 0,3I ([illegible] :0,09) par la méthode PEARSON et de 0,38 ([illegible]: 0,05) par la méthode de STERLING courbe sanguine; en cas de pathologie hypoprotidémique on observe le plus souvent une diminution de ce rapport, traduisant l'augmentation relative du liquide interstitiel ; mais ce résultat peut ne pas apparaître lorsque la maladie s'accompagne d'une augmentation du volume plasmatique.

C - DEGRADATION DE L'ALBUMINE.

Là encore nous avons dressé les tableaux des résultats des sujets étudiés en fonction de leur maladie afin d'établir une comparaison entre les cinq méthodes, celle de MATTHEWS intervenant à nouveau (tableaux I à 5).

.../...

Nom	Age	Pds kg	Coefficient de dégradation: méth STERLING courbe sang.	Méth MATTHEWS VALLEE	Méthode courbe	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
rmaux												
M... ♂	56	52,5	0,044	0,090	0,062	0,017	0,042	0,258	0,247	0,271	0,115	0,115
I... ♂	45	73	0,092	0,197	0,137	0,020	0,069	0,33	0,313	0,213	0,115	0,110
I... ♂	42	80	0,047	0,141		0,024	0,082	0,302	0,265		0,149	0,154
N... ♀		62	0,062	0,159	0,065	0,022	0,077	0,279	0,261	0,123	0,121	0,126
A... ♀	59	59	0,063	0,157	0,049	0,041	0,110	0,220	0,206	0,124	0,146	0,144
R... ♂	64	65	0,073	0,178	0,050	0,021	0,075	0,22	0,200	0,096	0,087	0,084
D... ♂		63	0,082	0,225		0,017	0,069	0,480	0,422		0,131	0,129
J... ♂	27	66	0,061	0,145	0,014	0,033	0,100	0,243	0,225	0,310	0,146	0,156
venne		65,4	0,065	0,161	0,063	0,024	0,078	0,291	0,268	0,189	0,126	0,127
art - type			0,016	0,040	0,041	0,008	0,021	0,085	0,072	0,088	0,021	0,024
strites												
M... ♂	57	78	0,085	0,142	0,046	0,049	0,137	0,377	0,239	0,098	0,229	0,231
V... ♂	32	59	0,105	0,211	0,150	0,022	0,078	0,328	0,300	0,229	0,113	0,111
C... ♂	60	68	0,130		0,140	0,026	0,093	0,376		0,193	0,134	0,132
venne		68	0,107		0,112	0,032	0,103	0,360		0,173	0,159	0,158
art maximum			0,023		0,066	0,017	0,034	0,032		0,075	0,070	0,073
ites												
... ♀	54	46	0,055	0,133	0,040	0,073	0,158	0,171	0,152	0,064	0,185	0,180
... ♀	19	56	0,051	0,122	0,001	0,044	0,113	0,268	0,243	0,003	0,236	0,225
... ♂	64	58	0,059	0,151		0,065	0,167	0,169	0,153		0,180	0,169
enne		56	0,055	0,135	0,021	0,060	0,146	0,203	0,183	0,034	0,200	0,191
rt maximum			0,004	0,016	0,020	0,016	0,033	0,065	0,060	0,031	0,036	0,034

Tableau I - Dégradation de la sérum albumine.

Nom	Âge	Pds Kg	Coéfficient de dégradation: Méth STERLING courbe sang	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Méthode courbe urin	Méth. PEARSON VEALL VETTER	Quantité dégradée par jour g/kg: Méth. STERLING courbe sang	Méthode MATTHEWS	Méth. VALLEE	Méth. courbe urin	Méth. PEARSON VEALL et VETTER
maigrissement pur + hypoalbuminémie.												
R... ♂	62	49,5	0,048	0,148	0,037	0,021	0,078	0,318	0,293	0,125	0,160	0,154
E... ♀	49	26	0,038	0,110		0,027	0,076	0,247	0,231		0,156	0,160
L... ♂	68	54	0,024	0,031		0,031	0,063	0,135	0,070		0,151	0,153
S... ♂	60	52	0,058	0,143	0,066	0,008	0,029	0,324	0,293	0,193	0,005	0,005
R... ♂	32	42	0,052	0,036	0,041	0,021	0,057	0,247	0,074	0,095	0,121	0,117
S... ♂		63	0,052	0,097	0,022			0,284	0,201	0,066		
N... ♂	66	43	0,071	0,114		0,034	0,091	0,148	0,107		0,085	0,086
O... ♂	60	50	0,044	0,168	0,062	0,037	0,136	0,267	0,282	0,160	0,240	0,228
G... ♂	63	40	0,027	0,114		0,026	0,102	0,196	0,182		0,163	0,163
N... ♂	42	50	0,016	0,047		0,017	0,046	0,136	0,130		0,126	0,127
A... ♂	19	49	0,077	0,202	0,072	0,031	0,111	0,367	0,328	0,187	0,174	0,178
venne		47	0,046	0,110	0,050	0,025	0,079	0,243	0,199	0,138	0,138	0,137
art maximum			0,031	0,092	0,028	0,009	0,057	0,124	0,129	0,072	0,133	0,132

- Tableau II - Dégradation de la sérum albumine.

Nom		Age	Pds Kg	Coéfficient de dégradation: Mth STERLING courbe sang	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Mth STERLING courbe urin	Méth. PEARSON VEALL et VETTER	Quantité dégradée par jour g/kg: Mth STERLING Courbe sang	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Mth STERLING Courbe urin	Méth. PEARSON VEALL et VETTER
Hypoalbuminémie + amaigrissement + pathologie intestinale.													
GAU...	♂	70	[illegible]	0,I03	0,206	0,I09	[illegible]	0,I07	0,392	0,353	0,2I8	0,I94	[illegible]
HAM...	♂	[illegible]	[illegible]	0,030	0,073		0,034	0,076	0,I72		0,I60	0,I68	0,I66
BEI...	♂	[illegible]	[illegible]	0,029	0,068		[illegible]	0,047	[illegible]	0,054		0,037	0,037
PAR...	♀	[illegible]	[illegible]	0,060	0,I70	[illegible]	0,032	0,I06	0,I93	0,I8I	0,I20	[illegible]	0,II3
SOI...	♂	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0,043		0,0II	[illegible]	0,I07	0,I04		0,065	0,065
HUR...	♂	[illegible]	[illegible]	0,065	0,I63		0,096	0,I94	0,394	0,36I		0,502	0,429
BAU...	♀	[illegible]	[illegible]	0,048	0,I39	0,027	0,046	0,I05	0,2I4	0,I92	0,047	0,I67	[illegible]
ROT...	♂	[illegible]	[illegible]	0,076	0,200		[illegible]	0,I6I	[illegible]	0,237		0,I84	0,I9I
BED...	♂	[illegible]	[illegible]	0,072	0,I82	[illegible]	0,0I7	0,053	[illegible]	0,I02	0,074	0,035	0,030
GAT...	♂	[illegible]	[illegible]	0,050	0,I6I	0,033	0,033	0,II8	0,305	0,278	0,076	0,209	0,204
LI...	♂	[illegible]	[illegible]	0,266	0,523	0,I77	0,I29	0,380	0,3I3	0,264	0,I55	0,264	0,I95
Moyenne			[illegible]	0,074	0,I35	0,085	0,047	0,I25	0,230	0,2I3	0,I2I	[illegible]	0,I60
écart maximum				0,I92	[illegible]	[illegible]	0,082	0,255	0,I73	[illegible]	0,097	0,325	[illegible]

Tableau III - Dégradation de la sérum albumine.

Nom	Age	Pds (Kg)	Coéfficient de dégradation: Mth STERLING courbe sang	Méth. MATTHEWS	Méthode VALLEE	Mth STERLING courbe urin	Méth. VEALL et VETTER	Quantité dégradée par jour g/kg: Mth STERLING courbe sang	Méthode MATTHEWS	Méthode VALLEE	Mth STERLING courbe urin	Méth. VEALL et VETTER
Cirrhose ascitique												
FRA... ♀	62	63	0,059	0,131	0,037	0,023	0,057	0,200	0,188	0,063	0,086	0,082
PLA... ♀	58	93	0,048	0,118	0,066	0,027	0,073	0,095	0,091	0,054	0,057	0,055
Moyenne			0,054	0,125	0,052	0,025	0,065	0,149	0,140	0,059	0,072	0,069
écart maximum			0,006	0,007	0,015	0,002	0,008	0,051	0,008	0,005	0,015	0,013
Cirrhose non ascitique												
BON... ♀	42	52	0,077	0,231	0,011	0,056	0,194	0,453	0,420	0,033	0,353	0,352
COM... ♀	72	58	0,094	0,179	0,134	0,028	0,086	0,092	0,084	0,053	0,040	0,040
BES... ♀	58	53	0,063	0,149	0,053	0,032	0,084	0,244	0,317	0,050	0,184	0,179
SUR... ♂	36	55	0,042	0,058	0,004	0,041	0,110	0,206	0,099	0,008	0,187	0,187
Moyenne		57	0,069	0,154	0,050	0,039	0,119	0,275	0,230	0,036	0,193	0,189
écart maximum			0,027	0,096	0,084	0,017	0,075	0,187	0,190	0,028	0,170	0,163
Crohn												
SOU... ♂	32	52	0,099	0,207		0,142	0,213	0,229	0,218		0,234	0,224
ROU... ♂	20	52	0,073	0,144	0,068			0,240	0,180	0,099		
LI... ♀	46	45	0,054	0,133	0,037	0,045	0,113	0,220	0,192	0,069	0,172	0,168
EC... ♀	32	51	0,087	0,218		0,041	0,130	0,431	0,381		0,243	0,228
TG... ♀	29	48	0,113	0,317	0,141	0,033	0,172	0,465	0,355	0,191	0,203	0,193
OT... ♂	40	53	0,065	0,201	0,030	0,055	0,132	0,447	0,384	0,089	0,351	0,330
Moyenne		50	0,082	0,203	0,069	0,063	0,160	0,339	0,286	0,112	0,241	0,229
écart maximum			0,031	0,114	0,072	0,079	0,053	0,119	0,106	0,081	0,110	0,101

Tableau 4 - Dégradation de la sérum albumine.

Nom	Age	Ins Kg	Coefficient de dégradation: Mth STERLING courbe sang.	Méthode MATTHEWS	Méthod VALLEE	Mth STERLING courbe urine	[illegible] VEALLE VETTER	[illegible] courbe sang	[illegible] MATTHEWS	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Oedèmes cardiaques												
ALT... ♂	58	60	0,126	0,276	0,119	0,046	0,217	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
LE HEG.. ♂	33	[illegible]	0,205	0,339	0,472	0,047	0,205	0,400	0,374	[illegible]	[illegible]	[illegible]
GOD... ♂	60	117	0,059	0,161		0,034	0,115	0,188	0,162		[illegible]	[illegible]
RAY... ♂	45	79	0,066	0,172		0,011	0,043	0,437	0,393		[illegible]	[illegible]
Moyenne			0,114	0,237		0,034	0,145	0,331	0,291		[illegible]	[illegible]
écart maximum			0,091	0,102		0,023	0,102	0,143	0,129		[illegible]	0,070
Oedèmes												
FON... ♂		66	0,072	0,168		0,022	0,071	0,592	0,538		0,223	0,228
TET... ♀	35	62,5	0,052	0,125	0,042	0,053	0,122	0,206	0,187	0,061	0,181	0,182
SAI... ♀	54	55	0,074			0,036	0,104	0,355			0,196	0,190
Moyenne		61	0,066	0,147		0,037	0,099	0,384	0,362		0,200	0,200
écart maximum			0,014	0,022		0,016	0,028	0,208	0,175		0,023	0,028
Néphrose lipoïdique												
HOU... ♀	37	49	0,080	0,236	0,015	0,070	0,222	0,250	0,218	0,023	0,214	0,205
KAR... ♀	17	60	0,133	0,335		0,041	0,135	0,334	0,269		0,123	0,109
Moyenne			0,107	0,286		0,056	0,179	0,292	0,244		0,169	0,157
écart maximum			0,027	0,050		0,015	0,044	0,042	0,026		0,046	0,048

- Tableau 5 - Dégradation de la sérum albumine.

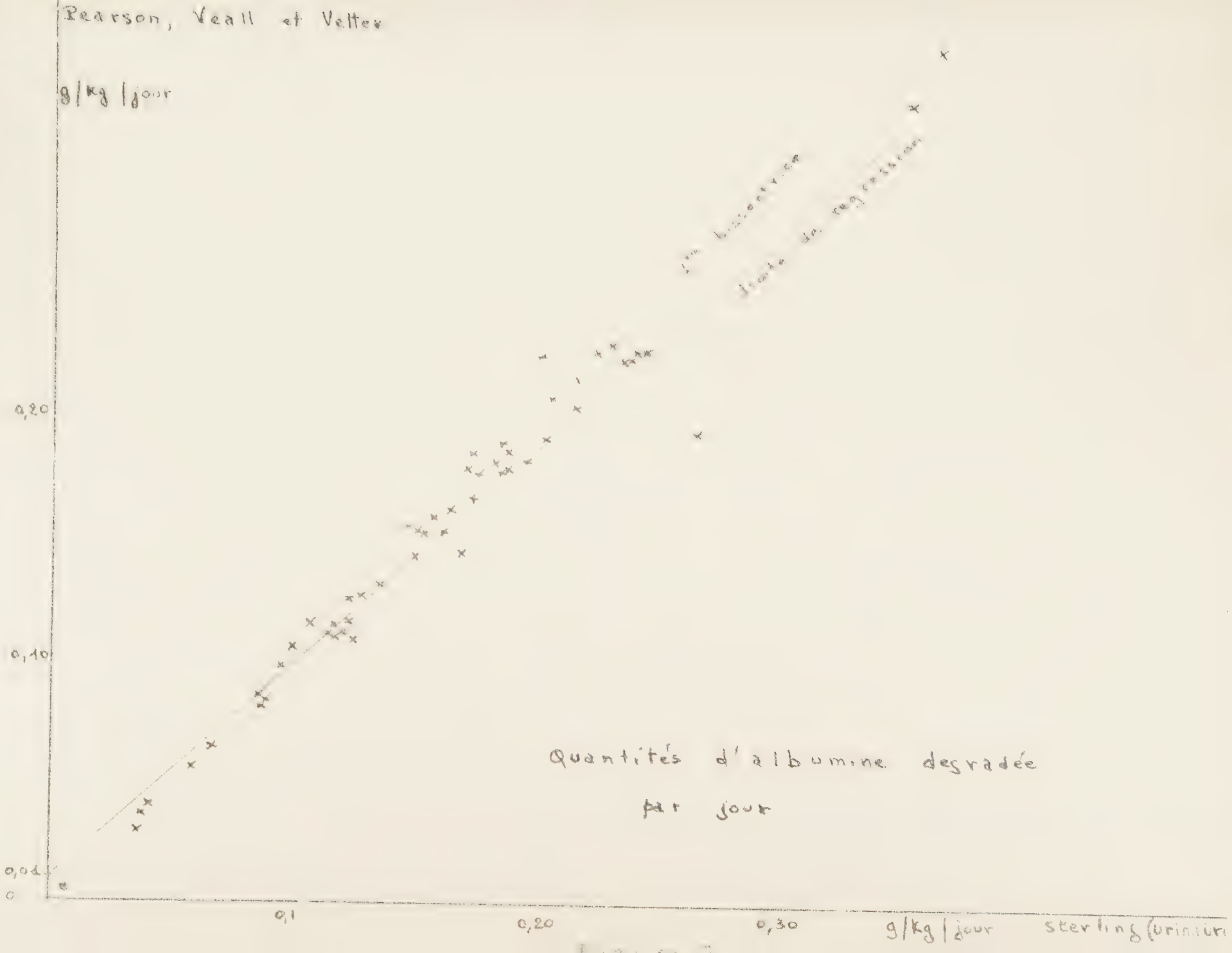
La quantité d'albumine dégradée par jour est le produit du coéfficient de dégradation par le pool de protéines sur lequel on suppose que s'exerce la dégradation. (Ce résultat est exprimé en gr/kg de poids actuel), si bien qu'en principe les méthodes de MATTHEWS, VALLEE et PEARSON doivent donner le même résultat pour autant que le coéfficient de dégradation et le pool vasculaire sont les mêmes ; les deux méthodes de STERLING doivent donner le même résultat pour autant que le coéfficient de dégradation et le pool total sont les mêmes ; enfin les cinq méthodes doivent donner les mêmes résultats pour autant que les coéfficients de dégradation varient comme l'inverse des pools protéiques. Il est surprenant, comme nous verrons plus loin, que ce dernier point s'observe bien entre la méthode de STERLING courbe urinaire et la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER, mais ne se retrouve pas entre la méthode de STERLING courbe sanguine et la méthode de STERLING courbe urinaire.

En dehors de ces tableaux nous avons tracé (figure 9) sur du papier millimétré en prenant la même échelle suivant les deux axes de coordonnées, les résultats obtenus. Un point représente un malade, son abscisse étant la valeur trouvée par la méthode de STERLING courbe urinaire, et son ordonnée, la valeur obtenue selon la méthode de PEARSON. Nous voyons que les points s'alignent bien suivant la bissectrice de l'angle formé par les deux axes de coordonnées ce qui signifie que les deux méthodes donnent des résultats identiques. En fait le calcul de la droite de régression montre que les points s'alignent bien puisque le coéfficient de corrélation est de 0,99 avec 56 couples de valeurs mais que les valeurs de PEARSON sont légèrement inférieures à celles de STERLING puisque l'équation de la droite est :

$$y\ (\text{PEARSON}) = 0{,}89 \times (\text{STERLING urinaire}) + 0{,}01.$$

Lorsque l'on compare de la même manière les résultats obtenus par les méthodes de PEARSON et celle de STERLING courbe sanguine (figure 10), les points se trouvent dispersés et décalés vers la droite car les valeurs selon STERLING sont près de deux fois plus élevées que selon PEARSON.

.../...


Pearson, Veall et Velter
g/kg/jour
droite de regression
0,20
0,10
0,01
0
0,1
0,20
0,30
g/kg/jour
Quantités d'albumine degradée
par jour

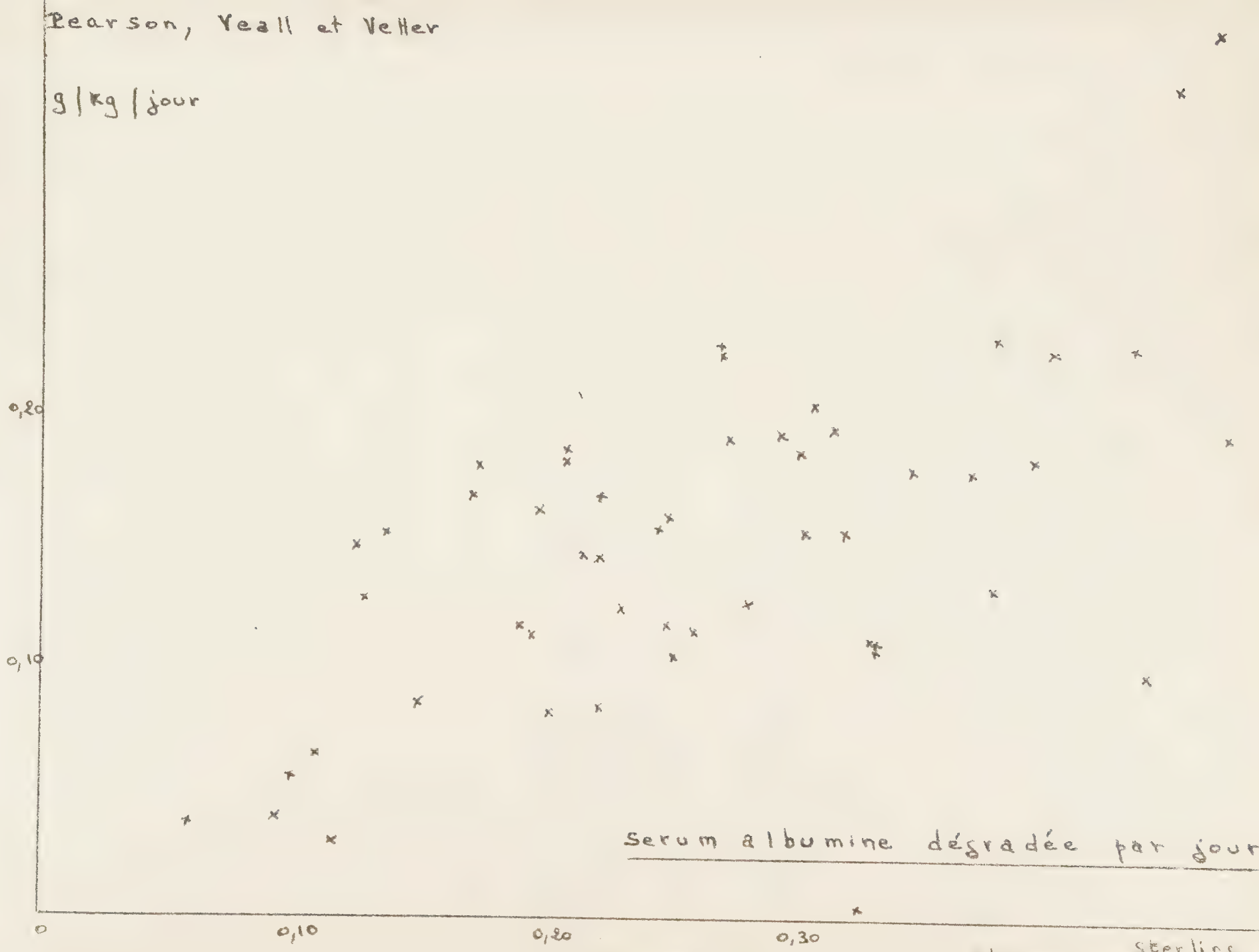

Pearson, Yeall et Velter
g/kg/jour
0,20
0,10
0
0,10
0,20
0,30
Serum albumine dégradée par jour
g/kg/jour
Sterling
(courbe S.ng

Figure 10

Les méthodes de STERLING courbe sanguine et de MATTHEWS donnent des résultats semblables puisque les points s'alignent suivant une droite (figure II) légèrement différente de la bissectrice, ce qui signifie que les valeurs selon STERLING sont systématiquement légèrement plus élevées que celles de MATTHEWS. Le calcul du coéfficient de corrélation R confirme bien l'alignement des points puisque R se trouve égal à 0,85 pour 55 couples de valeurs et la droite de régression est :

y (STERLING courbe sanguine) = 0,87 x (MATTHEWS) + 0,06.

Pour obtenir plus de précision encore, nous avons séparé les sujets selon leur maladie et nous avons déterminé la moyenne et l'écart maximum que nous avions dans la série par rapport à cette moyenne.

Nous vérifions ainsi que les deux méthodes de PEARSON et STERLING donnent des résultats identiques puisque pour les normaux la moyenne 0,I27g/kg est la même et le sigma 0,024 pour l'une, 0,02I pour l'autre ; que ce soit pour la moyenne ou pour l'écart maximum quelle que soit la maladie, l'écart entre les deux méthodes est toujours faible comme le montre le tableau récapitulatif suivant :

.../...

Starling
(courbe sanguine,

g/kg/jour

Serum albumine dégradée par jour

	Normaux	Gastrites	Colites	Amaigrissement pur	Hypoalbuminémie	Crohn	Cirrhose ascitique	Cirrhose non ascitique	oedèmes cardiaques	oedèmes	[illegible]
Moyenne PEARSON	0,127	0,158	0,191	0,137	0,160	0,229	0,069	0,189	0,156	0,280	[illegible]
Moyenne STERLING urinaire	0,126	0,159	0,200	0,138	0,177	0,241	0,072	0,193	0,143	0,200	[illegible]
Sigma PEARSON ou écart maximum	0,024	0,073	0,034	0,132		0,101	0,013	0,163	0,070	0,028	0,048
Sigma STERLING ou écart maximum	0,021	0,070	0,036	0,133		0,110	0,015	0,170	0,057	0,023	0,046

quantités dégradées par jour en g/kg .

On peut donc en conclure que ces deux méthodes sont utilisables, aussi bien l'une que l'autre, puisqu'elles donnent des résultats identiques. Nous verrons plus loin, si elles sont valables.

Les résultats obtenus par la méthode de VALLEE sont du même ordre de grandeur mais, le plus souvent, les valeurs des écarts sont plus élevées que par les deux méthodes précédentes, comme on peut le constater en regardant les tableaux I à 5 précédents.

Quant aux deux méthodes STERLING courbe sanguine et MATTHEWS, elles donnent des résultats à peu près semblables.

Il est curieux que les résultats obtenus par la méthode de STERLING (courbe urinaire) qui accepte l'idée que la dégradation de l'albumine se fait sur le pool total soient semblables à ceux obtenus selon la technique de PEARSON qui, elle, suppose que la dégradation de l'albumine se fait uniquement sur le pool vasculaire. Cela, en fait, s'explique par la méthode de calcul, utilisée par STERLING. En effet, ce dernier calcule le coéfficient de dégradation en partant de l'hypothèse que l'albumine des deux pools vasculaire et extravasculaire se dégrade. Tout l'iode radioactif qui était fixé sur les molécules d'albumine se retrouve, après dégradation de ces molécules dans les urines ; le coéfficient k est égal au pourcentage de molécules d'albumine dégradée par rapport au nombre total de molécules d'albumine ; c'est ce que STERLING exprime en calculant le coéfficient k par la relation :

$$k = \text{moyenne de } \frac{QUi}{IOO - \sum_{1}^{i} QUx}$$

Comme nous l'avons expliqué au début de cette étude, ceci, comme tout ce qui suit, n'est valable que lorsque l'équilibre s'est établi entre les différents compartiments d'échange. Comme le rapport $\frac{QUi}{IOO - \sum_{1}^{i} QUx}$

.../...

est à peu près constant, nous pouvons assimiler k à l'une des valeurs prise par ce rapport. Pour déterminer la quantité dégradée par jour, il faut multiplier k par la quantité B d'albumine totale. Or, cette valeur B est calculée à partir de la quantité d'albumine plasmatique A et du rapport :

$$\frac{Qp}{Qp + QE} = \frac{Qpi}{100 - \sum_{1}^{i} QUx}$$

on a : $B = A \times \dfrac{100 - \sum_{1}^{i} QUx}{Qpi}$

et la quantité d'albumine dégradée par jour est :

$$m = k \times B = \frac{QUi}{100 - \sum_{1}^{i} QUx} \times \frac{100 - \sum_{1}^{i} QUx}{Qpi} \times A$$

$$m = A \times \frac{QUi}{Qpi} \text{ grammes.}$$

PEARSON, VEALL et VETTER, eux, déterminent le coéfficient k' comme la fraction du pool plasmatique de l'albumine retrouvée dans les urines sous forme d'iode radioactif libre. Leur coéfficient k' se détermine par la relation :

$$k' = \text{moyenne de } \frac{QUi}{Qpi'}$$

Qpi' étant ici, la radioactivité plasmatique correspondant à 12h de décalage par rapport à celle exprimée par Qpi ; mais Qpi et Qpi' sont peu différents lorsque l'équilibre s'est établientre les deux compartiments vasculaire et extravasculaire.

Comme nous avons expliqué précédemment, nous pouvons, ici aussi, assimiler la moyenne à l'une des valeurs $\frac{QUi}{Qpi'}$.

.../...

Les auteurs calculent ensuite la quantité m' d'albumine dégradée par jour par la relation $m' = k' \times A = A \times \frac{QUi}{Qpi'}$.

Nous voyons donc que, dans la mesure où les rapports $\frac{QUi}{Qpi}$ et $\frac{QUi}{Qpi'}$ varient peu de jour en jour, nous devons trouver les mêmes quantités d'albumine dégradée par jour par les deux méthodes STERLING (courbe urinaire) et PEARSON, VEALL et VETTER. Il est donc tout à fait logique que nous trouvions des résultats semblables par ces deux méthodes.

Les deux méthodes, STERLING (courbe sanguine) et MATTHEWS donnent des résultats semblables mais très différents de ceux obtenus par les méthodes précédentes. Elles n'utilisent toutes les deux que les résultats de radioactivité sanguine, mais reposent sur deux hypothèses différentes.

STERLING admet l'hypothèse que la dégradation des protéines se fait sur le pool total des protéines.

l'équation donnant l'activité plasmatique en fonction du temps est :

$$y = C_1 \; e^{-\alpha_1 t} + C_2 \; e^{-\alpha_2 t}$$

comme nous l'avons expliqué dans la première partie de cet exposé. Si A est toujours le pool plasmatique de l'albumine, STERLING calcule le pool total B par la relation :

$$B = \frac{A}{C_1}$$

si les constantes C_1 et C_2 ont été normalisées, c'est-à-dire que l'on a

$$C_1 + C_2 = 1$$

La quantité d'albumine dégradée par jour sera :

$$m = \alpha_1 \times \frac{A}{C_1}$$

.../...

MATTHEWS, lui, calcule le coéfficient de dégradation k' par la relation :

$$k' = \frac{1}{\frac{C_1}{\alpha_1} + \frac{C_2}{\alpha_2}}$$

la dégradation étant supposée ne se faire que sur le pool plasmatique de l'albumine, la quantité m' de l'albumine dégradée sera :

$$m' = \frac{A}{\frac{C_1}{\alpha_1} + \frac{C_2}{\alpha_2}}$$

Pour tous les malades pour lesquels la rapport $\frac{C_2}{\alpha_2}$ est petit devant le rapport $\frac{C_1}{\alpha_1}$, nous aurons $m' \sim A \times \frac{\alpha_1}{C_1}$

et la quantité d'albumine dégradée par jour sera voisine de celle trouvée en appliquant le mode de calcul de STERLING (courbe sanguine). C'est ce qui se produit d'ailleurs dans la majorité des cas.

Il est donc normal de trouver des résultats semblables par les deux méthodes STERLING (courbe sanguine) et MATTHEWS. Pourquoi les résultats sont-ils si différents de ceux obtenus par la méthode PEARSON et STERLING (courbe urinaire) ?. Pour cela, il suffit de comparer les deux méthodes de STERLING. Dans les deux cas, nous n'étudions le phénomène qu'à partir du 4ème ou 5ème jour, lorsque l'équilibre s'est établi entre les deux compartiments vasculaire et extravasculaire. A ce moment là, l'équation donnant l'activité plasmatique C en fonction du temps est :

$$C = Co \; e^{-kt}$$

k étant le coéfficient de dégradation, si l'on applique la méthode de STERLING (courbe sanguine). Il suffira ensuite de multiplier ce coéfficient par le pool total de l'albumine pour connaître la quantité d'albumine dégradée par jour.

.../...

Selon la méthode de STERLING (courbe urinaire), le coéfficient de dégradation k' est la moyenne des rapports $\frac{QUi}{100 - \sum_{1}^{i} QUx}$ obtenus chaque jour, pendant toute la durée de l'équilibre. On peut encore écrire ce rapport d'une autre manière si l'on appelle U la quantité globale de radioactivité rejetée dans les urines au temps t. La quantité rejetée par 24h, QUi, sera alors égale à $\frac{dU}{dt}$ donnant ainsi la variation de la radioactivité totale urinaire pendant l'intervalle dt.

On pourra alors écrire l'équation :

$$k' = \frac{I}{100 - U} \times \frac{dU}{dt}$$

ou encore : $\frac{dU}{100 - U} = k' \, dt.$

En résolvant cette équation différentielle, tenant compte du fait qu'au temps t = 0, la radioactivité urinaire U est nulle, nous obtenons la relation suivante entre la radioactivité retrouvée dans les urines U et le temps t

$$U = 100 \left(1 - e^{-k't} \right).$$

la quantité d'albumine dégradée est ensuite calculée en multipliant le coéfficient k' par le pool total de l'albumine.

Nous trouvons k et k' différents ce qui correspond à des quantités d'albumine dégradée par jour différentes.

Si nous traçons sur du papier semi-logarithmique la courbe d'activité plasmatique $C = Co \; e^{-kt}$ et la courbe indiquant la rétention de la radioactivité dans le corps en fonction du temps et dont l'équation est $y = y_0 e^{-k't}$, ces deux courbes se représentent par deux droites, de pente différente puisque k' est différent de k. C'est ce que trouvaient BERSON

.../...

et YALLOW, mais aussi LEWALLEN, BERMAN et RALL ; contrairement à BERSON et YALLOW qui pensaient que la différence provenait de ce que les urines avaient dû être mal collectées, ces auteurs, eux, pensaient qu'il existait un autre compartiment, dont l'existence se trouvait confirmée par le fait que la courbe de cumulation de la radioactivité urinaire tendait vers une valeur inférieure à 100%.

Nous-mêmes trouvons k et k' différents chez la majorité de nos malades étudiés, excepté quelques uns pour lesquels les quantités d'albumine dégradée par jour calculées selon les deux méthodes, sont semblables. De nombreux auteurs ont étudié la théorie mathématique des différents modèles que l'on pouvait imaginer pour représenter un système à quatre ou cinq compartiments (l'urine étant considéré, comme un espace), puis ont essayé de voir quels étaient les modèles physiquement valables pour expliquer le métabolisme de l'albumine et si les résultats expérimentaux obtenus chez des malades correspondaient à certains de ces modèles ; les uns (45,3) trouvent que seul un système dans lequel la dégradation de l'albumine se fait sur le compartiment vasculaire est possible ; selon les autres, (23) la dégradation aurait lieu dans un compartiment extravasculaire et uniquement avec lui ; en aucun cas il n'y aurait dégradation sur le pool total de l'albumine.

La deuxième hypothèse est vraisemblablement la meilleure et n'est d'ailleurs pas incompatible avec la première. En effet, la dégradation de l'albumine se fait probablement dans le système lymphatique qui s'échange très rapidement avec le compartiment sanguin et avec lui seul ; en effet, le courant sanguin qui passe au voisinage des vaisseaux lymphatiques est tel qu'il entraîne rapidement les molécules d'albumine dégradée et l'équilibre entre les deux compartiments est établi presque instantanément ; les molécules d'albumine dégradée sont donc éliminées dans les urines par l'intermédiaire du sang ; pratiquement, on peut alors, dans les calculs, considérer que les espaces lymphatique et sanguin ne forment qu'un seul et même espace dans lequel se ferait la dégradation. Ceci se trouve vérifié par le fait que lorsqu'on décompose la courbe de radioactivité sanguine, on ne

trouve en général comme nous l'avons expliqué, que deux exponentielles ce qui correspond à l'existence des deux espaces vasculaire et extravasculaire et à un compartiment d'élimination, c'est-à-dire correspondant à un flux unidirectionnel.

Il semblerait donc normal de considérer que les deux méthodes de STERLING ne sont pas une bonne représentation du métabolisme de l'albumine. En fait, cette discussion pour importante qu'elle soit sur le plan métabolique, perd peut être de son importance du point de vue diagnostique, puisqu'en ce cas, il s'agit de séparer les malades des normaux.

Comme pour les demi-vies et les pools d'albumine, nous allons dresser pour chacune des méthodes, le tableau indiquant pour chaque maladie le nombre de cas correspondant soit à une augmentation, soit à une diminution de la dégradation afin de voir si ces résultats sont compatibles avec les conclusions tirées lors des études précédentes ; ces tableaux donneront peut être les mêmes résultats pour les deux groupes de méthodesque nous avons mis en évidence, sans tenir compte de l'hypothèse que la dégradation se fait ou non uniquement sur le pool vasculaire.

I - Méthode PEARSON, VEALL et VETTER.

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas augmentés	Valeurs nles 0,103 - 0,151	Nbre de cas diminués
Gastrites	3	I	2	
Colites	3	3		
Amaigrissements	IO	6	2	2
Hypoprotidémie	II	6	2	3
Oedèmes cardiaques	4	2	I	I
Oedèmes	3	3		
Néphrose lipoïdique	2	I	I	
Cirrhose ascitique	2			2
" non ascitique	4	3		I
Crohn	5	5		
Total	47	30	8	9

...,...

2 - Méthode de STERLING (courbe urinaire).

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas augmentés	Valeurs nles 0,I05 - 0,I47	Nbre de cas diminués
Gastrites	3	I	2	
Colites	3	3		
Amaigrissements	IO	6	2	2
Hypoprotidémie	II	7	I	3
oedèmes cardiaques	4	2	I	I
oedèmes	3	3		
Néphrose lipoïdique	2	I	I	
Cirrhose ascitique	2			2
" non ascitique	4	3		I
Crohn	5	5		
Total	47	3I	7	9

Comme l'on pouvait s'y attendre, puisque nous avions vu que pour chaque maladie les moyennes étaient semblables, nous retrouvons des tableaux identiques pour les méthodes de PEARSON et de STERLING courbe urinaire.

3 - Méthode de STERLING (courbe sanguine).

	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas augmentés	Valeurs nles 0,206 - 0,376	Nbre de cas diminués
Gastrites	3	I	2	
Colites	3		I	2
Amaigrissements	II		7	4
Hypoprotidémie	II	2	4	5
oedèmes cardiaques	4	2	I	I
oedèmes	3	I	2	
néphrose lipoïdique	2		2	
cirrhose ascitique	2			2
" non ascitique	4	I	I	2
Crohn	6	3	3	
Total	49	IO	23	I6

Ce tableau est assez discordant par rapport aux deux premiers. Là, nous obtenons parfois des résultats surprenants puisque dans cinq cas sur onze d'hypoalbuminémie avec pathologie intestinale, nous trouvons une diminution de la quantité d'albumine dégradée par jour ; de même dans des

.../...

cas de colite, d'amaigrissement.

Ceci ne semble pas en accord avec la pathologie.

Il semblerait donc, d'après ces tableaux, que ce sont les méthodes de PEARSON et STERLING (courbe urinaire) qui donneraient les résultats les plus en accord avec ce que l'on connaît de la pathologie, ces deux méthodes étant employées avec toutes les réserves déjà exposées.

Ces deux méthodes donnent-elles des résultats en accord avec les conclusions tirées lors de l'étude des pools d'albumine.

Dans le cas des malades amaigris, nous avions conclu que ces malades avaient un pool augmenté par rapport à leur poids actuel mais normal par rapport à leur poids avant qu'ils ne soient malades. Nous voyons ici que ces malades dégradent leurs protéines d'une manière anormalement élevée à l'exception de quelques uns pour lesquels la dégradation de l'albumine semble normale et même diminuée.

Ici aussi, nous avons calculé la quantité d'albumine dégradée rapportée au poids du malade avant sa maladie.

	Quantité d'albumine dégradée	
	rapportée au poids actuel	rapportée au poids antérieur
MAR...	0,I54	0,I30
QUE...	0,I60	0,I35
PER...	0,I00	0,II7
BOU...	0,I56	0,I32
CON...	0,086	0,073
DAD...	0,228	0,I92
DOG...	0,I63	0,I37
DON...	0,I27	0,I07

Ces résultats correspondent à la méthode de calcul de PEARSON, VEALL et VETTER. Nous voyons que sur cinq malades qui dégradaient leur albumine d'une manière anormalement élevée lorsque cette dégradation était rapportée à leur poids actuel, quatre dégradent leur albumine d'une manière normale si nous faisons intervenir leur poids avant leur amaigrissement.

Cela signifie que du point de vue catabolisme de l'albumine, les sujets se comportent de la même manière que lorsqu'ils étaient bien portants.

Dans le cas des cirrhoses ascitiques, la quantité d'albumine dégradée par jour est diminuée ; même si l'on calcule pour ces malades la quantité dégradée par rapport à leur poids lorsqu'ils étaient bien portants, leur ascite, en effet, augmente leur poids, cette valeur se trouve au-dessous des valeurs normales. C'est d'ailleurs ce que trouvent certains auteurs tel que SUMMERSKILL

Nous trouvions pour ces malades, comme de nombreux auteurs tels que SUMMERSKILL, EGER, OEFF, STERLING.... (41,56) un pool total d'albumine diminué ou, comme d'autres auteurs tel que WILKINSON (54), un pool total normal par rapport à leur poids même lorsqu'ils étaient bien portants.

On pourrait alors expliquer ce phénomène : la quantité d'albumine dégradée est diminuée, alors que le pool total d'albumine est lui-même diminué, en disant que, chez ces malades, la synthèse de l'albumine se trouve aussi diminuée.

Les cirrhoses non ascitiques, à l'exception d'une seule pour laquelle le résultat est élevé, dégradent leur albumine d'une manière normale ou sub-normale. C'est ce qui explique que nous leur avons trouvé des valeurs de pool d'albumine dans les limites supérieures de la normale.

Quant aux malades ayant des oedèmes de toute origine, nous ob-

.../...

tenons ici en valeurs du coéfficient de dégradation des résultats qui expliquent chacun de ceux obtenus en pool d'albumine totale. En effet, lorsque nous obtenions un pool très nettement augmenté, nous trouvons ici un coéfficient de dégradation de l'albumine très diminué et inversement, lorsque le pool était diminué, nous avons un coéfficient de dégradation augmenté.

Voici résumées dans un tableau, les valeurs obtenues cas par cas , nous avons ajouté les résultats obtenus en quantité d'albumine dégradée par jour.

	pool d'albumine g/kg valeurs normales 3,75 - 7,8I	quantité dégradée g/kg/jour valeurs normales 0,I03 - 0,I5I	coéfficient de dégradation valeurs normales 0,057 - 0,099
ALT...	2,50	0,I86	0,2I7
LE HEG...	4,II	0,226	0,205
GOD...	3,36	0,II6	0,II5
RAY...	I0,68	0,098	0,043
FON...	9,9I	0,228	0,07I
TET...	3,32	0,I82	0,I22
SAL...	5,43	0,I90	0,I04

Nous constatons que le fait, pour un malade d'avoir un coéfficient de dégradation très élevé n'entraîne pas obligatoirement une quantité d'albumine dégradée anormalement élevée : il se peut, en effet, que l'augmentation du coéfficient de dégradation intervenant sur un pool protéique aux concentrations basses entraîne en fin de compte une quantité d'albumine dégradée normale. Cest ce que l'on observe notamment dans le cas des malades présentant une pathologie intestinale où le coéfficient de dégradation est parfois plus augmenté que ne l'est la quantité d'albumine dégradée par jour. Pour le malade RAYNAL, le pool total d'albumine était très élevé ; il y a une diminution relative du coéfficient de dégradation et l'on obtient une diminution relative de la quantité totale d'albumine dégradée par jour : on peut en conclure que son pool vasculaire

était normal mais que l'espace interstitiel de ce malade se trouvait anormalement augmenté, en effet, le rapport du pool vasculaire au pool total $P_1 / P_1 + P_2$ se trouve diminué puisqu'il est égal à 0,2I4 alors que la valeur moyenne des normaux est de 0, 3I3

EN CONCLUSION : la quantité d'albumine dégradée par jour peut être déterminée soit par la méthode PEARSON, VEALL et VETTER soit par la méthode de STERLING urinaire. Elle est de 0,I3 gr/kg/jour (± : 0,02). Les autres méthodes fournissent des résultats plus discutables d'un point de vue théorique. Ce chiffre varie en général parallèlement avec le coéfficient de dégradation protéique (% de la quantité totale d'albumine présente dans le plasma qui disparaît chaque jour). La valeur normale de ce coéfficient de dégradation est de 8%. Ce chiffre peut encore s'exprimer en ml de plasma dont l'albumine est dégradée par jour ; ce serait pour un homme normal de 60kgs, 240 ml. Le tableau (figure I2) représente les moyennes des valeurs que nous obtenons chez les différents sujets étudiés selon la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER.

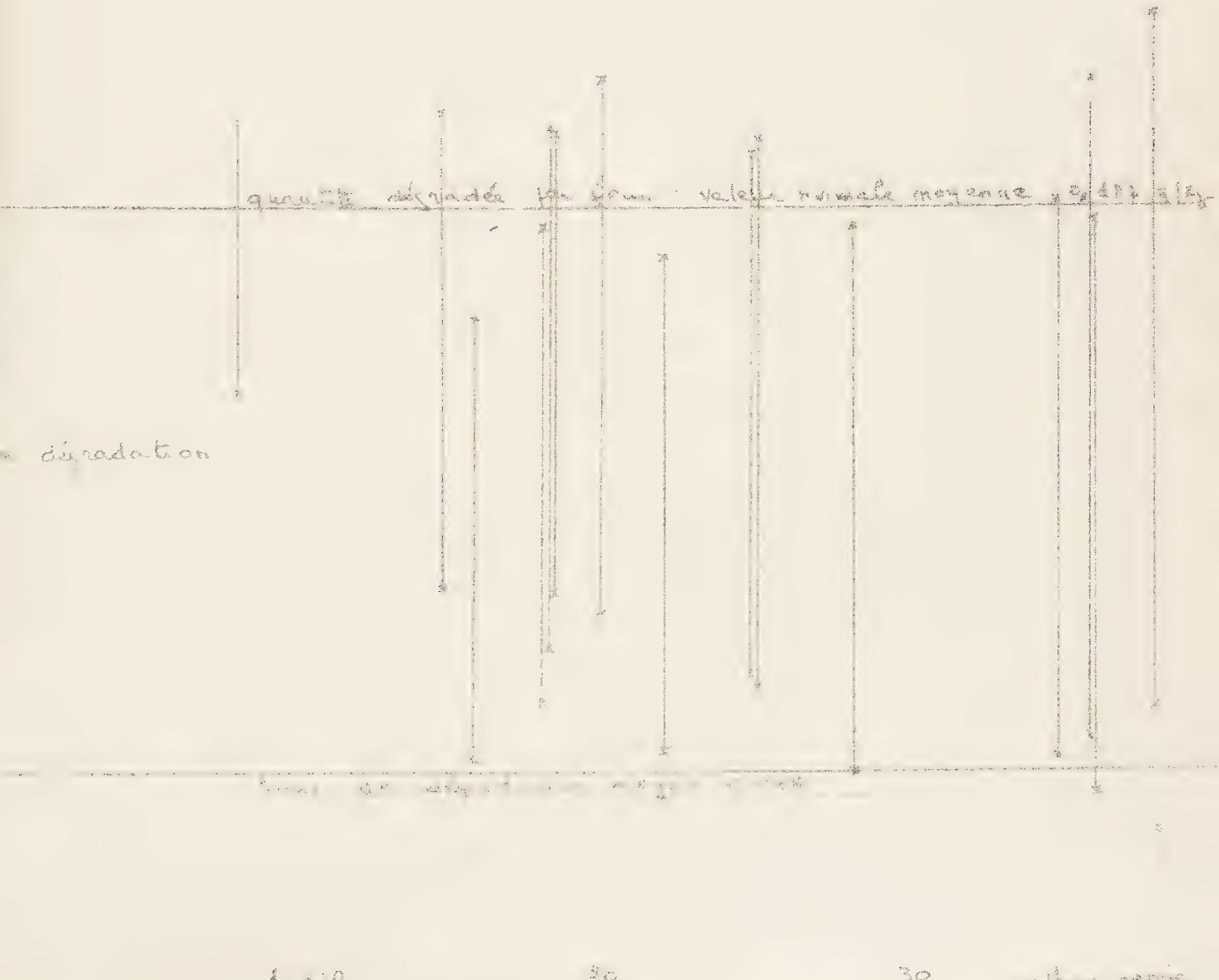
Néanmoins, il existe certaines divergences entre les résultats calculés selon les deux méthodes citées précédemment lorsque la gravité de la maladie a entraîné une hypoprotidémie importante. Dans ce dernier cas le taux de dégradation protéique est plus significatif que ne l'est la quantité d'albumine dégradée par jour (figure I3).

CONCLUSION GENERALE : Nous pouvons conclure de toute cette étude que les méthodes qui nous semblent les meilleures pour la détermination du pool de l'albumine chez l'homme à l'aide de l'albumine radio-iodée I^{I3I}, malgré les difficultés inhérentes à ces méthodes et que nous avons déjà montrées, sont celles proposées par PEARSON, VEALL et VETTER, et celle proposée par STERLING qui utilisent les valeurs des radioactivités sanguines urinaires et fécales. Au point de vue pathologie, ce sont celles qui donnent les résultats les plus cohérents, et ce, que ce soit lors de la détermination de la demi-vie, du pool ou de la dégradation de l'albumine. Désormais les résultats seront rendus au médecin sous la forme suivante :

.../...

	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible] moyenne	220	280	[illegible]	[illegible]	390	560	[illegible]	[illegible]	[illegible]	540	33[illegible]
écart maximum	150	190	380	160	50	370	10	20	195	130	14[illegible]

Figure 12 : Albumine dégradée par jour exprimée en ml de plas[illegible]


dégradation
30

ETUDE DU METABOLISME DE LA SERUM ALBUMINE

Nom :

Prénom :

Salle : date :

Protéines plasmatiques { totales : gr/l.
Sérum albumine : gr/l.

Poids actuel : kg. Poids antérieur : kg.

Période biologique

STERLING (1) PEARSON, VEALL et VETTER (1)

Référence Référence

II,I ± 2,8 jours 9,5 ± 3,4 jours

Rapport métabolique

R = Référence : 0,73 à I,67.

Lorsque le rapport est compris entre 0,73 et I,67 cela signifie que le catabolisme et l'anabolisme sont en équilibre ; lorsque le rapport est supérieur à I,67 cela signifie que le catabolisme l'emporte sur l'anabolisme ; lorsque le rapport est inférieur à 0,73 cela signifie que l'anabolisme est supérieur au catabolisme.

Catabolisme anabolisme.

.../...

(1) On a donné systématiquement les résultats de deux méthodes de calcul différentes, en principe les résultats doivent être comparables.

Pool protéique

Volume plasmatique : l Référence : N { Poids actuel : l / Poids antérieur : l

Pool vasculaire de la sérum albumine

Pool total : gr. Référence : { Poids actuel : gr. / Poids antérieur : gr.

Soit : g/kg par rapport au poids total / g/kg par rapport au poids antérieur. } Référence : I,8gr/kg.

(La comparaison des valeurs du malade et des valeurs de référence N permet de savoir si les protéines vasculaires sont comparables aux valeurs normales soit d'un individu de même poids que le malade soit d'un poids correspondant au poids normal du malade).

Pool total de la sérum albumine

	gr/kg Poids actuel	gr/kg Poids antérieur	Référence :
STERLING			5,5 gr/kg (4,I à 6,9)
PEARSON			5,8 gr/kg (3,7 à 7,6)

	Total en grammes	Référence : N poids actuel	N poids antérieur
STERLING			
PEARSON			

La comparaison entre les valeurs totales actuelles et les valeurs totales N de référence permet de savoir si le pool a augmenté ou diminué.

Rapport pool vasculaire/pool total

		Normes
STERLING		0,30 (0,22 à 0,38)
PEARSON		0,3I (0,22 à 0,40)

Si le rapport est diminué cela signifie une augmentation relative du liquide interstitiel.

Quantité dégradée par jour.

I) Taux dégradé par jour (PEARSON)

% N : 7,8% (5,7 à 9,9)

Même résultat exprimé en ml de plasma :

ml N : 224 ml (I38 à 3I0)

2) Quantité dégradée en gr/kg (PEARSON).

gr/kg N : 0,I27 (0,I0 à 0,I5I).

(Lorsqu'il y a désaccord entre les deux valeurs, attacher plus d'importance au taux qu'à la quantité).

Quantité éliminée dans les selles.

% Qi N $<$ 0,1% par 24h.

Conclusion :

D E T E R M I N A T I O N

DES

F U I T E S P R O T E I Q U E S D I G E S T I V E S

DETERMINATION DES FUITES PROTEIQUES

Après avoir étudié le comportement général de l'albumine dans l'organisme après une injection intraveineuse de sérum albumine marquée à l'iode I3I, nous avons cherché de quelle manière nous pourrions connaître les pertes en albumine au niveau de l'estomac, au niveau de l'intestin ; nous avons étudié ensuite le passage des protéines du sang vers l'ascite et inversement, de l'ascite vers le sang chez des malades atteints de cirrhose ascitique.

A - FUITES PROTEIQUES AU NIVEAU DE L'ESTOMAC

Nous avons cherché une méthode qui pourrait être utilisée dans un laboratoire qui fait des dosages de routine, donc qui ne possède pas un appareillage extrèmement compliqué car sans cela une première méthode viendrait immédiatement à l'esprit : les quantités d'albumine dans le suc gastrique sont très faibles, de plus les protéines sont détruites par le milieu en général acide et riche en pepsine de l'estomac. Il serait donc nécessaire d'introduire dans l'estomac une solution qui tamponnerait le suc gastrique, de prélever l'ensemble, de le lyophiliser, puis de reprendre la poudre ainsi obtenue par un soluté de chlorure de sodium, afin d'obtenir une concentration en albumine suffisante pour être decelée par électrophorèse ou après séparation des différentes protéines sur colonne de céphadex. Cette méthode nécessitant un appareil à lyophiliser ne peut se pratiquer que dans un laboratoire de recherches et non comme une méthode de routine de détermination de fuites protéiques. dans l'estomac , c'est-à-dire de détection de gastropathie exsudative.

Nous avons successivement envisagé plusieurs méthodes :

I) D'abord, nous avons utilisé de la sérum albumine iodée (I^{I3I}) ou du polyvinylpyrrolidonne marqué, lui aussi à l'iode I3I.

2) Puis nous avons eu recours à l'albumine marquée au chrome 5I.

3) Nous avons comparé le résultat fourni par ces méthodes, soit au pouvoir tampon du suc gastrique en le supposant dû aux protéines, soit au dosage des protéines dans le suc gastrique par une méthode chimique.

Ces deux dernières méthodes ont été menées de front chez les mêmes malades.

Nous allons étudier successivement ces trois techniques :

.../...

I - METHODE UTILISANT LA SERUM ALBUMINE IODEE OU LE POLYVINYLPYRROLIDONE IODE MARQUE A L'IODE I3I.

Nous avions pensé primitivement, que pour mesurer la quantité de protéines présentes dans le suc gastrique, il était possible d'injecter de la sérum albumine marquée à l'iode I3I par voie intraveineuse et de mesurer la radioactivité retrouvée dans le suc gastrique prélevé à l'aide d'une sonde, cette radioactivité témoignant du passage des protéines dans l'estomac.

Technique.

Nous avons fait une injection intraveineuse de 20 microcuries de sérum albumine marquée à l'iode à des malades qui avaient eu, les trois jours précédents, 40 gouttes de lugol afin d'empêcher leur thyroïde de capter l'iode lié à l'albumine ; 24 heures après l'injection, nous posions une sonde dans l'estomac du malade et prélevions le suc gastrique de I/4 h en I/4 h ; nous prélevions ainsi douze échantillons, en ayant fait une injection sous-cutanée de 0,5 mg d'histamine qui a pour effet d'augmenter la sécrétion gastrique, après le quatrième échantillon. Nous faisions un prélèvement sanguin après le sixième échantillon. Connaissant le volume total de chaque prélèvement, nous en déduisions la radioactivité totale présente dans le suc gastrique et par conséquent l'équivalent en ml de sang, de protéines secrétées au niveau de la paroi gastrique, nous calculions de même la concentration en albumine du suc gastrique exprimée en ml de plasma ; pour cela il suffisait de diviser la radioactivité retrouvée dans I ml de suc gastrique par la radioactivité de I ml de plasma au même instant.

Nous avons fait la même expérience, en injectant du polyvinylpyrrolidonne iodé un quart d'heure avant le début du tubage.

Résultats.

En prenant les résultats de tous les tubages que nous avions effectués avec de la sérum albumine, nous obtenions en moyenne, l'équivalent de 0,30 ml de plsama par ml de suc gastrique, le sigma étant égal à 0,I35, le calcul étant fait sur I03 échantillons.

Nous avons refait les mêmes calculs en séparant les tubages gastriques correspondant à des estomacs normochlorhydriques, c'est-à-dire

ayant une acidité libre basale de l'ordre de 20 et répondant bien à l'histamine.(Après une telle injection l'acidité libre devait atteindre au maximum les valeurs de 80 meq/l)et les estomacs hypochlorhydriques c'est-à-dire dont l'acidité libre allait de - 26 pour ceux qui étaient les plus forts en alcalinité à + 40 meq/l pour les forts en aciditélibre. Dans le premier cas,les valeursde la moyenne et du sigma $m \pm \sigma$ étaient égales à 0,289 $\pm$ 0,I24 ml de plasma par ml de suc gastrique, dans le deuxième cas, nous obtenions $m \pm \sigma$ = 0,38I $\pm$ 0,I4I ml de plasma par ml de suc gastrique.

Lorsque nous utilisions du polyvinylpyrrolidonne marqué à l'iode, les résultats étaient plus forts encore ; nous obtenions une moyenne, toujours en équivalent d'albumine contenue dans un ml de plasma par ml de suc gastrique, égale à I,08 avec un sigma de 0,477, ces calculs étant effectués sur les résultats obtenus dans 26 échantillons correspondants à trois estomacs normochlorhydriques.

Sachant qu'un sujet secrète selon les auteurs, de I, 500 l à 2,500 litres de suc gastrique par 24 h., nous constatons que, en considérant toujours la radioactivité retrouvée dans l'estomac comme le témoignage du passage des protéines dans le suc gastrique, la quantité de protéines ainsi transudée serait celle contenue dans environ 2 litres de plasma si nous considérons les résultats obtenus avec le PVP , dans environ 0,750 litre de plasma si nous considérons les résultats donnés par la sérum albumine marquée à l'iode I3I.

Les résultats étaient évidemment très excessifs car on conçoit mal qu'un litre de suc gastrique puisse contenir la même quantité de protéines qu'un litre, ou même qu'un demi-litre de plasma. D'ailleurs si l'on attribuait le pouvoir tampon du suc gastrique, qui, en fait, est dû pour une part à la mucine, comme étant dû uniquement à des protéines plasmatiques transudées, le volume de plasma qui contiendrait les protéines correspondantes à ce pouvoir tampon ne serait que de 20 ml pour les sucs gastriques ayant une acidité libre de l'ordre de 80 meq/l, et de I65 ml pour les sucs gastriques d'acidité libre de - 30 meq/l qui sont les deux

valeurs extrêmes que nous ayons eues lors de nos études .

Nous avons alors pensé que la sérum albumine ou le PVP avait pu subir une désiodination et qu'une partie de l'iode radioactif présent dans le suc gastrique pouvait provenir d'une sécrétion d'iode minéral, sous forme d'acide iodhydrique ou d'iodure minéral. Il ne nous était pas possible en effet de savoir, par simple calcul du renouvellement de l'albumine qui aurait dû alors se trouver augmenté, si la sérum albumine ou le PVP avait subi une désiodination car nous ne connaissions pas les valeurs normales de ce renouvellement.

Différents tests ont alors été effectués en vue d'élucider ce point particulier.

Secrétion d'I^{I3I} par l'estomac après injection de Na I^{I3I}.

a) Nous avons étudié ce qui se passait lorsqu'on injectait par voie intraveineuse de l'iodure de sodium marqué à l'iode I3I.

Chez trois hommes, nous avons injecté 20 microcuries d'iodure de sodium par voie intraveineuse, en ayant toujours donné pendant les trois jours précédents 40 gouttes de lugol. Nous avons mesuré la radioactivité du suc gastrique au cours d'un tubage effectué dans les mêmes conditions que précédemment.

Dans deux cas A et B, le tubage a été fait 24 heures après l'injection intraveineuse c'est-à-dire à un moment où l'iode est pratiquement réparti de façon homogène dans l'organisme, dans le troisième cas, le tubage s'est déroulé entre la I5ème et la I50ème minute après l'injection. Les deux premiers sujets étudiés correspondaient l'un à une achlorhydrie chimique, l'autre à une hypochlorhydrie. Le troisième sujet était normochlorhydrique.

.../...

Voici les résultats obtenus :

sujet étudié	heure du test après injection	Volume secrété ml	acidité maxima meq/l	conc. moyenne en équiv. ml de plasma/ml de suc gastrique
A	24	93	- I4	25,6 ± 5,2
B	24	339	+ 62	22,4 ± 7,4
C	0,25 à 2,5	82	+ 98	20,0 ± 6,8

Ainsi la radioactivité d'un ml de suc gastrique est de 20 à 25 fois supérieure à celle d'un ml de plasma, ceci d'ailleurs que le tubage ait lieu 24 h ou I/4 h après l'injection intraveineuse d'iodure de sodium radioactif (I^{I3I}).

Il faut ajouter que la radioactivité du suc gastrique dessinait une courbe de forme très différente de celle de l'acidité libre (figures I4, I5 et I6).

On peut en conclure que l'estomac a le pouvoir de concentrer l'iode prélevé dans le plasma mais que l'iode n'a pas été secrété de la même manière que l'acide chlorhydrique. Il était intéressant de savoir si l'iode radioactif se trouvait sous forme d'iodure minéral, d'iode libre, en solution dans le suc gastrique, ou bien s'il s'y trouvait sous une forme combinée liée aux mucines et aux protéines.

Contrôle : pour répondre à cette question, nous avons précipité les protéines et les mucines par de l'acide trichloracétique et par de l'alcool absolu. Les deux méthodes étaient utilisées lorsque les volumes du suc gastrique étaient suffisants. Nous mettions un volume de suc gastrique et un volume d'acide trichloracétique à 20%, un volume de suc gastrique et 4 volumes d'alccool absolu. La radioactivité était mesurée ensuite sur le sur-

.../...

AND...

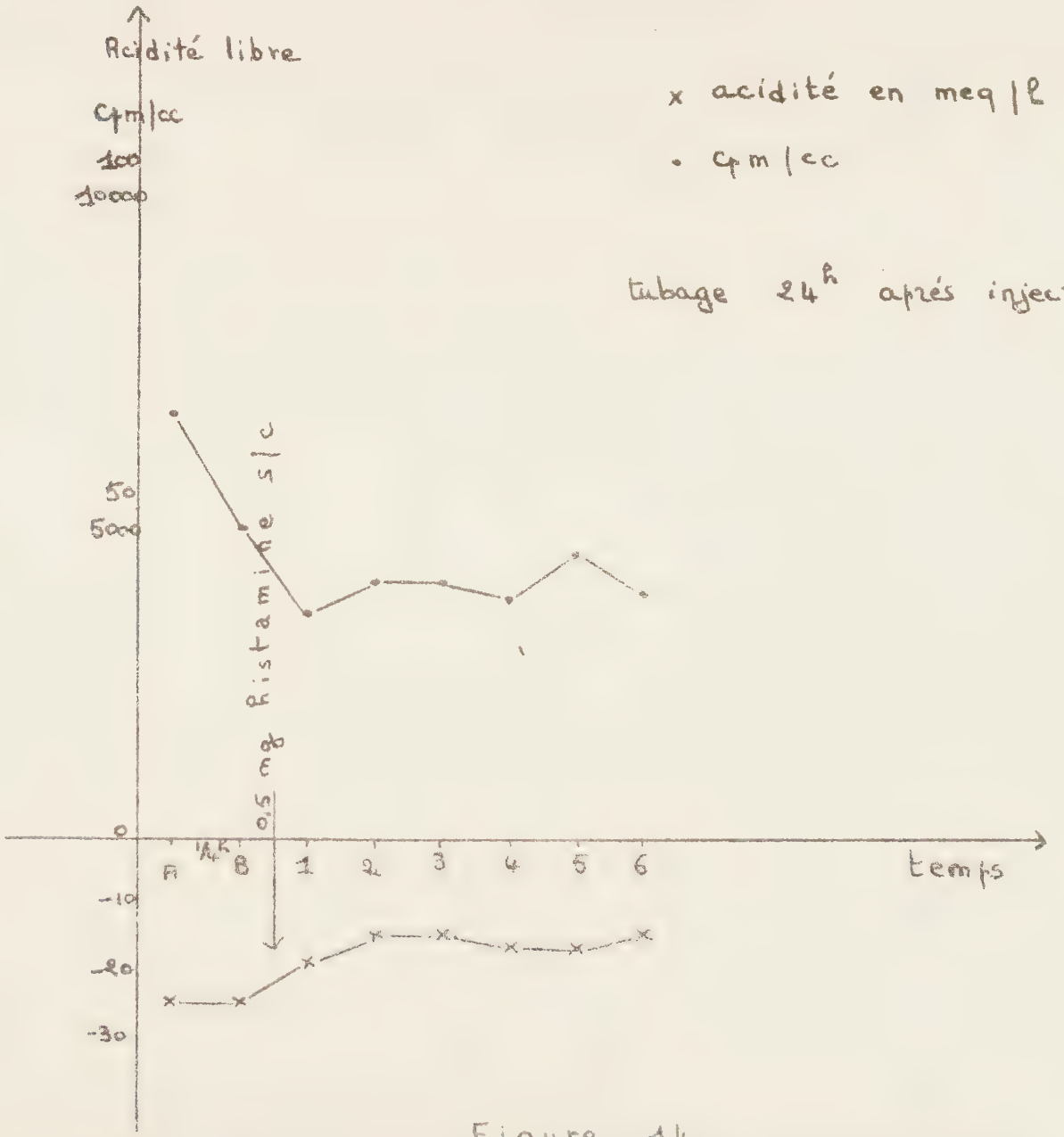


Figure 14

Bou...

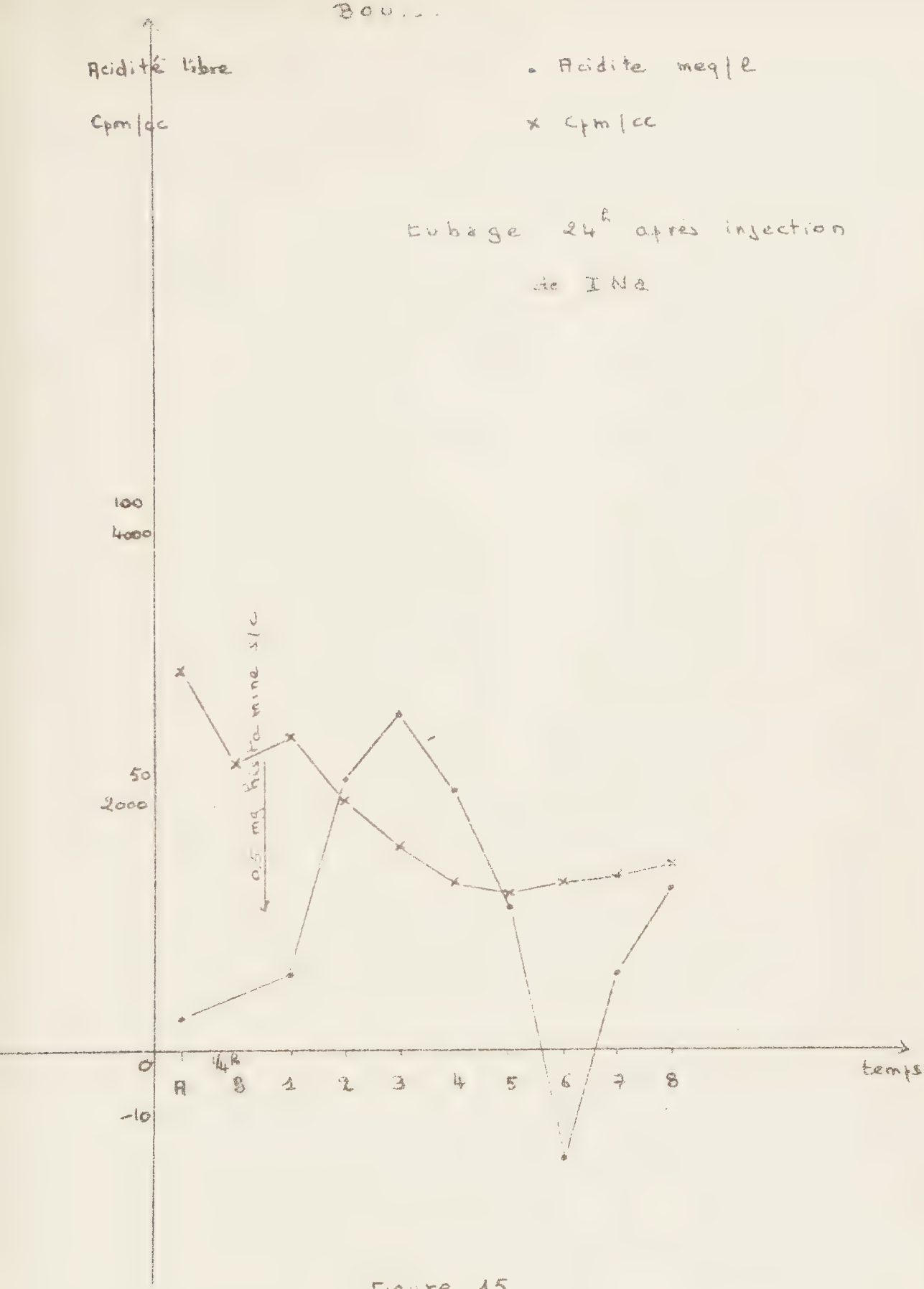
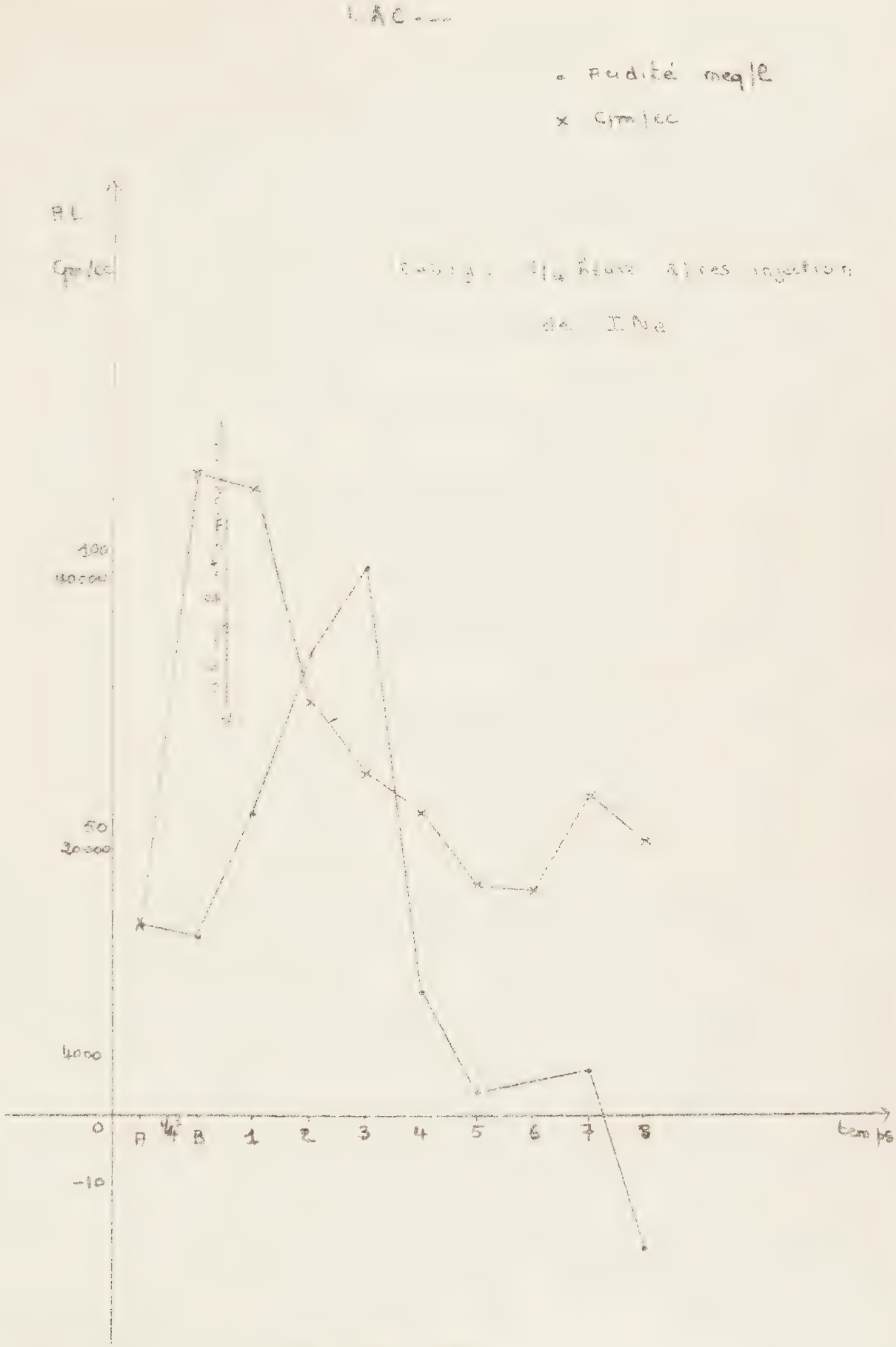


Figure 15



LAC ...
• Acidité meq/l
× Cpm/cc
AL
Cpm/cc
Cobalt 1/4 heure après injection
de INa
100
40000
50
20000
4000
0
-10
A
1/4
B
1
2
3
4
5
6
7
8
temps

Figure 16

nageant. On pouvait admettre que la radioactivité présente dans le surnageant était dûe à un iodure minéral et celle présente dans le précipité était dûe à de l'iode fixé sur les protéines ou la mucine. Dans le tableau suivant, nous avons exprimé la radioactivité du suc gastrique par rapport à celle du plasma au même instant.

Nous avons fait la moyenne de tous les échantillons d'un même tubage.

Sujet étudié	I	2	3 2α I - 2	4	5 2β I - 4
A	25 + 5	I8,8 + 7,I	I%		
B	22 + 7	24,I + 5,2	73	I6,9 + 6,9	0,5%
C	20 ± 7	I2,0 ± I0,5	8,0 légère. < 5%	I6,0 ± 4,7	.3%

I est le rapport de la radioactivité totale par ml de suc gastrique à la radioactivité de I ml de plasma au même instant.

2 est le rapport de la radioactivité non précipitable par l'alcool de I ml de suc gastrique à celle de I ml de plasma.

4 est le rapport de la radioactivité non précipitable par l'acide trichloracétique de I ml de suc gastrique à celle de I ml de plasma.

On constate dans les colonnes 2 et 4 que la majeure partie de l'I^{I3I} se trouvait sous forme non précipitable donc d'iodure minéral. Mais en ne considérant que les moyennes obtenues pour chaque malade étudié, on peut penser qu'une partie de la radioactivité est néanmoins fixée sur les protéines et ceci indépendamment de l'acidité et du taux de protéines du suc gastrique.

En réalité, il faut considérer la répartition, dans chaque popula-

.../...

tion, des résultats par rapport à la moyenne ; en effet la valeur des différents sigmas est importante. En appliquant le test de WILCOXON pour des différences couplées, test qui est valable pour de petits échantillons lorsque l'on ignore si la population est distribuée normalement, les résultats de la comparaison se trouvent dans le tableau précédent en colonne 3 pour l'alcool, en colonne 5 pour l'acide trichloracétique. Nous constatons que, sauf pour précipitation alcoolique des prélèvements d'un malade, la différence de radioactivité retrouvée dans le suc gastrique pur et celle retrouvée dans le surnageant après précipitation à l'alcool ou à l'acide trichloracétique est significativement différente.

On peut donc conclure que, lorsqu'on injecte de l'iodure de sodium par voie intraveineuse, la radioactivité retrouvée dans le suc gastrique, que le tubage soit fait un quart d'heure ou 24 heures après l'injection, est en partie seulement sous forme d'iodure minéral, une autre partie étant probablement liée aux protéines.

Sécrétion d'iodure libre par l'estomac après injection I.V. de sérum albumine I^{I3I}.

B) Nous avons alors fait la même étude après injection intraveineuse de sérum albumine iodée (I^{I3I}) ou de PVP marqué à l'iode I3I, en cherchant encore, par les méthodes de précipitations à l'alcool et à l'acide trichloracétique, si l'iode se trouvait sous forme d'iodure minéral ou bien lié aux protéines.

Contrôle I.

Avant d'appliquer ces techniques, il était nécessaire de connaître la réponse à un certain nombre de questions.

I) la sérum albumine radioiodée fournie par l'Angleterre et le polyvinylpyrrolidonne marqué à l'iode venant de Suisse ne contenaient

.../...

ils pas d'iode libre ? ; si la réponse était non, il ne devait pas y avoir de radioactivité dans le surnageant après les précipitations à l'alcool et à l'acide trichloracétique.

- Nous avons donc ajouté de la sérum albumine radioactive à différentes dilutions d'un sérum humain, afin de voir si la précipitation entraînait la totalité de l'I^{I3I} à différentes concentrations d'albumine.

Le surnageant, après précipitation à l'acide trichloracétique, contenait 2 à 3% de la radioactivité.

Le surnageant, après précipitation à l'alcool absolu, contenait dans une série 5% de la radioactivité, 42% dans une autre.

- Nous avons refait la même expérience en remplaçant la sérum albumine radioactive par du PVP radio-iodé, le substrat étant soit du PVP soit de l'albumine humaine.

Le surnageant, après précipitation à l'acide trichloracétique, contenait I à 2% de la radioactivité initiale ; le surnageant, après addition d'alcool absolu, contenait 99% de la radioactivité initiale quand le substrat était du PVP ordinaire, 85% lorsque le substrat était de l'albumine humaine.

Il semble donc que la précipitation à l'acide trichloracétique soit efficace dans les deux cas, alors que la précipitation alcoolique ne l'est pas. Nous avons cependant maintenu la précipitation à l'alcool car ce dernier a la réputation de mieux précipiter les mucines gastriques que ne le fait l'acide trichloracétique.

Contrôle 2.

2) La précipitation ainsi provoquée était-elle complète lorsqu'on l'effectuait sur du suc gastrique où les protéines sont en faible concentration.

.../...

Pour le vérifier, nous avons ajouté dans différents échantillons de suc gastrique, un volume égal de sérum sanguin humain si bien que la concentration protéique du mélange atteignait au moins 30g/litre ; on pouvait alors considérer que les protéines du sérum ajouté jouaient le rôle d'entraîneur lors de la précipitation.

Ce contrôle a été effectué sur 47 échantillons correspondant à 5 malades.

l'un avait reçu de la sérum albumine, trois du PVP et un de l'iodure de sodium.

Les résultats se trouvent dans le tableau suivant :

Les résultats sont encore exprimés en radioactivité dans le surnageant par ml de suc gastrique rapporté à la radioactivité de I ml de plasma ; ils représentent la moyenne des différents échantillons d'un tubage.

	après précipitation à l'alcool	après précipitation à l'alcool + sérum	2 %	après précipitation à l'acide trichlo.	après précipitation à l'acide trichlo. + sérum	2 %
I SAI n = 6	0,I8	0,2I7	7	0,3I0	0,I97	7
2 PVP n = 7	0,486	0,383	5	n = 5 0,480	0,426	44,8
3 PVP n = II	0,68	0,82	< I,0	I,27	0,95	2,0
4 PVP n = 7	I,34	I,I6	I0	I,40	0,90	2,0
5 INa n = 9	I2,0	8,3	3	I6,0	I2,6	<2

n = nombre d'échantillons.

Là encore, nous avons utilisé le test de comparaison pour des différences couplées afin de voir si les résultats après précipitation seule à l'alcool ou à l'acide trichloracétique étaient significativement différents de ceux obtenus après avoir ajouté du sérum avant la précipitation. Les résultats obtenus sont inscrits dans les colonnes 2.

Nous constatons que pour la précipitation alcoolique, la différence entre les deux techniques n'est significative que pour le cas où nous avons utilisé de l'iodure de sodium ; lorsque nous avons utilisé de la sérum albumine ou du PVP, la différence n'est significative en moyenne qu'à 5% près mais tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre c'est-à-dire que dans certains cas le sérum aurait empêché des protéines de précipiter puisque la radioactivité dans le surnageant est plus grande que lorsque nous avions mis l'alcool seul, dans d'autres cas au contraire le sérum a favorisé la précipitation puisque la radioactivité dans le surnageant a diminué.

Dans le cas de la précipitation à l'acide trichloracétique, pour le malade qui avait eu une injection de sérum albumine et un de ceux qui avait reçu du PVP, l'addition de sérum n'a pas favorisé la précipitation des protéines d'une façon significative tandis que chez les deux autres malades ayant reçu du PVP, la différence des résultats entre les deux techniques a été significative.

En conclusion de ces tests, nous pouvons pensérque les méthodes de précipitation envisagées sont en général correctes.

Sécrétion d'iodure - Résultats.

L'étude générale a alors été faite selon le protocole indiqué plus haut.

a) Sérum albumine iodée.

7 malades ont eu une injection de sérum albumine radio-iodée, 24h avant le tubage à l'histamine.

La radioactivité a été mesurée alors dans trois conditions différentes sur le sang et le suc gastrique : pur, surnageant alcoolique, surnageant trichloracétique lorsque les volumes de liquide prélevé étaient suffisants.

.../...

Le suc gastrique pur représentait une concentration iodée par ml par rapport au sang de : 0,304 ml en moyenne, le sigma étant de 0,I4I ml.

Le surnageant après précipitation alcoolique avait lui une concentration moyenne de 0,256 ml avec un sigma de 0,I8I ml.

Le surnageant après précipitation à l'acide trichloracétique avait une concentration moyenne de 0,280 ml avec un sigma de 0,I77 ml. L'alcool semblait avoir mieux précipité les protéines que l'acide trichloracétique ; en était il de même à l'échelon individuel ?.

Le tableau suivant indique les résultats, cas par cas. Nous avons calculé à chaque fois la valeur de 2α par le test de WILCOXON [illegible] si les différences étaient significatives par rapport au suc gastrique pur.

	Suc gastrique pur Equiv. ml plasma /ml de suc gastrique	Suc gas. après précipitation à l'alcool Equiv. ml de plasma/ ml S.G.		S.G. après précipitation à l'ac. trichlo. Equiv. ml de plasma/ ml S.G.	
	I	2	2α I - 2	3	2α I - 3
Sérum albumine.					
CHE... ♂	0,25	0,26	I00	0,24	I5
SIL... ♂	0,I66	0,I56	24	0,I5	2
BON... ♂	0,3I	0,55	< I,0	0,29	I0
SCH... ♂	0,5I	0,24	24	0,45	I00
HOE... ♂	0,30	0,29	59	0,3I	24
FOR... ♂	0,28	0,I8	5,0	0,3I	< 5,0
PVP					
LEP... ♂	0,65	0,48	I8	0,48	I0
BOR... ♂	I,I0	0,68	< 5,0	I,27	< I,0
TOR ... ♂	I,38	I,34	6I	I,43	22
PVP dialyse					
LEF... ♂	0,095	0,058	2	0,07	2

.../...

Nous voyons que la radioactivité dans le surnageant n'était pas significativement différente de celle retrouvée dans le suc gastrique dans 4 cas sur 6.

Lors de la précipitation à l'acide trichloracétique, la radioactivité était différente du suc gastrique pur par rapport au surnageant dans 4 cas sur 6.

En conclusion, il apparaît que la sécrétion d'I^{I3I} présente dans le suc gastrique se trouve en grande partie sous forme d'iodure, mais qu'une partie est sans doute liée aux protéines précipitables par l'acide trichloracétique.

b) PVP iodé.

Avec le PVP marqué à l'iode, le test a été fait 7 fois, 4 fois avec le PVP tel qu'il était reçu du laboratoire de GORDON U.S.A., 3 fois après l'avoir fait redyaliser par H.RENAULT à l'Hôpital St-Antoine.

Dans les quatre cas où l'on a employé le PVP brut, les concentrations retrouvées dans le suc gastrique pur ont été beaucoup plus élevées, puisque la moyenne était de I,44 ml pour 60 échantillons, le sigma étant de 0,99 que pour les trois fois où le PVP était dyalisé ; la moyenne était alors de 0,087 ml avec I7 échantillons, le sigma étant de 0,024. Après précipitation à l'acide trichloracétique,ces moyennes devenaient respectivement I,39 ml et 0,050 ml.

On peut donc conclure qu'aussi bien avec la sérum albumine iodée, le PVP iodé ordinaire et le PVP iodé redialysé, une certaine quantité d'iode se trouve sous forme minéral dans le suc gastrique.

D'où provient l'iodure présent dans le suc gastrique après injection I.V. de Sérum albumine I^{I3I} ?

Etant admis que l'I^{I3I} retrouvé dans le suc gastrique s'y trouve

.../...

en majeure partie sous forme d'iodure libre, il était intéressant de rechercher d'où pouvait provenir cet iodure.

Rôle de la pepsine

La première hypothèse qui venait à l'esprit était la suivante :

La sérum albumine I^{I3I}, avait été effectivement libérée comme telle dans le suc gastrique, mais l'iode avait été libéré secondairement sous l'influence du suc gastrique lui-même. Cette hypothèse reposait sur le fait que la pepsine notamment, en digérant les protéines du suc gastrique (donc la sérum albumine), pouvait libérer l'I^{I3I}.

Ce point a été vérifié d'abord in vitro en montrant que le suc gastrique était capable de libérer l'iode.

Contrôle

Nous avons ajouté de la sérum albumine iodée et du PVP à du suc gastrique. Une série de mélanges a séjourné à l'étuve à 37°, une autre série à la température du laboratoire (22°).

Dans le cas de la sérum albumine, la radioactivité dans le surnageant trichloracétique est passée de 3% à 73% pour les échantillons restés à la température du laboratoire, à 88% pour ceux mis à l'étuve ; les chiffres sont à peu près identiques pour la précipitation à l'alcool.

Dans le cas du PVP, la radioactivité du surnageant n'a pas été modifiée par la température, que la précipitation soit alcoolique ou à l'acide trichloracétique.

Le suc gastrique est donc capable de libérer de l'iode de la sérum albumine iodée mais pas du PVP iodé.

.../...

Etant ainsi admis que le suc gastrique était capable de libérer l'iode, il était nécessaire de rechercher si ce phénomène pouvait se produire dans l'estomac.

Technique

Pour tester cette hypothèse nous avons essayé d'inhiber le plus vite possible l'action de la pepsine du suc gastrique en recueillant le suc gastrique dans de la glace. En fait pour mieux étudier ce phénomène, nous avons recueilli en alternance, au cours d'un tubage, un échantillon sur de la glace, un échantillon laissé à la température du laboratoire. Il faut ajouter que le suc gastrique est recueilli par aspirations fractionnées de deux minutes en deux minutes et qu'on peut admettre, alors, que moins de 5 minutes après sa production la suc gastrique était aux environs de 4°.

Résultats

Les différences que l'on obtenait dans le surnageant trichloracétique ou alcoolique entre les échantillons réfrigérés et ceux qui ne l'étaient pas, n'étaient pas significatives, de plus elles n'étaient pas toujours dans le même sens. Le rôle de la pepsine sur la libération de l'iode de l'albumine après la sécrétion gastrique peut donc être considéré comme négligeable, à moins d'admettre que la pepsine ait une action extrèmement rapide, ce qui est contraire à toutes les notions acquises.

Iode minéral du suc gastrique et Iode minéral du plasma

Le rôle de la pepsine et du suc gastrique paraissant écarté, une deuxième hypothèse pouvait être considérée.

Etant donné qu'après une injection de Na I^{131} le suc gastrique était capable de concentrer 20 à 25 fois l'I^{131} plasmatique, les quantitées retrouvées dans l'estomac après injections de Sérum albumine I^{131} ne

.../...

pouvaient-elles pas provenir de l'I^{I3I} libre du plasma ?.

Pour essayer de le montrer nous avons tout d'abord mesuré par la technique à l'acide trichloracétique et à l'alcool la quantité d'I^{I3I} non précipitable présent dans le sérum des malades, 24 heures après l'injection de sérum albumine I^{I3I}, heure à laquelle était fait le tubage gastrique.

La précipitation du sérum faite dans 6 cas avec le PVP, dans 4 cas avec la sérum albumine, nous a montré qu'il existait dans les filtrats trichloracétiques 3 à IO% d'iode libre. Ce chiffre est largement supérieur à celui trouvé après le mélange in vitro de Sérum albumine I^{I3I} et de sérum humain (moins de 3%). Il peut donc être interprété comme témoignant de la quantité d'I^{I3I} libéré et présent sous forme minéral dans le plasma.

Enfin le taux d'iode libre présent dans le sang resteà peu près proportionnel à la quantité de protéines, que ce soit de l'albumine ou du PVP iodé qui s'y trouve ; il est en moyenne de 3,6% pour l'albumine, de 6,7% pour le PVP brut et de 3,0% pour le PVP dialysé.

Comme la courbe de disparition du plasma de l'iodure de sodium radio-iodé est très différente de celle de l'albumine ou du PVP, nous pouvons en déduire du fait que le pourcentage d'iode libre dans le sang soit constant au cours des expériences, que l'iode se libère régulièrement et progressivement des protéines auxquelles il était accroché.

Dans un deuxième temps nous avons rapporté la concentration de l'iode libre du suc gastrique à l'iode libre du sérum. Nous avons trouvé une moyenne de 7,30 ml avec un sigma de 3,20 pour 27 valeurs à la sérum albumine, une moyenne de 20,2 ml avec un sigma de 8,3 ml pour 2I valeurs au PVP brut, et une moyen

.../...

ne de 3,I9 ml avec un sigma de 2,I8 ml pour I5 valeurs au PVP dialysé lorsque la précipitation a lieu avec de l'acide trichloracétique. Ces chiffres sont inférieurs mais comparables à ceux que l'on obtenait avec l'iodure de sodium marqué à l'iode I3I, et semblent confirmer un rapport étroit entre l'iode libre trouvé dans le suc gastrique et l'iode libre plasmatique.

Enfin, argument à contrario favorable à cette interprétation, si l'on considère dans les expériences précédentes, non pas la radioactivité non précipitable du sérum et du suc gastrique qu'on attribue à l'iode libre, mais au contraire la radioactivité précipitable du sérum et du suc gastrique qu'on peut attribuer cette fois à la sérum albumine iodée, on trouve alors 0 à 0,20 ml en équivalent de sérum par ml de suc gastrique. Ce chiffre correspond à une concentration de protéines dans le suc gastrique compris entre 0 et 8gr/l, chiffre qui est de l'ordre de grandeur des résultats fournis par les méthodes les plus sûres.

Ces diverses mésures tendent bien à montrer que la majeure partie de l'iode ^{I3I} retrouvé dans l'estomac provient d'un phénomène de concentration par cet organe de l'iode minéral présent dans le plasma, et non pas d'un passage de sérum albumine iodé à travers la paroi gastrique.

CONCLUSION

Il résulte de ce travail que la sérum albumine iodée et le PVP iodé ne sauraient convenir pour déterminer la quantité d'albumine perdue par l'estomac, puisque ces molécules font conclure à une perte protéique par l'estomac et par jour de l'ordre de 750 ml à 2 l de plasma. Chiffre notoirement excessif.

On peut retenir plusieurs faits qui ont, en dehors de cette conclusion négative, leur importance dans l'interprétation des méthodes de mesure du métabolisme de la sérum albumine. Tout d'abord l'essentiel

.../...

de l'iode présent dans le suc gastrique résulte d'une concentration par cet organe de l'iode libre présent dans le plasma. Il ne semble pas être lié à une désiodination de sérum albumine au niveau de la paroi gastrique.

L'iode libre présent dans le plasma doit provenir de la dégradation de l'albumine, que celle-ci ait lieu dans le tube digestif (l'iode libéré étant réabsorbé) ou en tout autre lieu. Cette remarque entraîne une double conéquence. La première est que si l'estomac est capable de puiser l'iode libre dans le plasma pour le rejeter dans le tube digestif sous une forte concentration, cet iode est réabsorbé peu après dans l'intestin et retourne au plasma. Ceci crée un circuit interne de l'iode qui doit se reproduire plusieurs fois par jour. Ce turnover de l'iode doit être d'environ 3 cycles par jour, si l'on se rappelle que l'équivalent plasmatique excrété par 24 heures par l'estomac est de l'ordre de 7,50 ml alors que le catabolisme des protéines libère par jour l'iode contenu au maximum dans 250 ml (p. 94 °. La seconde est que si l'on fait avaler au sujet étudié une résine échangeuse d'ions (méthode de JEEJEEBOY) pour capter l'iode libéré dans le tube digestif, on ne mesure pas comme le croit les promoteurs de la méthode l'iode libéré dans le tube digestif sous forme de protéine iodée mais sous forme d'iode libre. Cette méthode mesure donc un large excès.

Par contre, ce court-circuit de l'iode par l'estomac n'entraîne que peu de conséquence quant aux résultats fournis par la méthode de PEARSON. En principe son existence, doit conduire à admettre un compartiment supplémentaire, compartiment propre à l'iode libre et l'on retrouve les faits envisagés par LEWALLEN (p. 88). Mais de toute façon l'iode libre s'élimine peu à peu dans l'urine, (certes avec un peu de retard) et la méthode de PEARSON qui établi ses calculs à partir de la perte urinaire en tient compte.

I - DETERMINATION DE LA SERUM ALBUMINE DU SUC GASTRIQUE PAR LA SERUM ALBUMINE MARQUEE AU Cr^{5I}.

I - Technique.

1) La sérum albumine employée est une sérum albumine marquée au

chrome 5I que nous faisons venir de chez Philipps Duphar en Hollande ; cette albumine marquée est préparée selon la méthode de WALDMANN (47), c'est-à-dire que l'on incube du chlorure de chrome marqué au chrome 5I avec de l'albumine, à ph 4,5. Le chrome non fixé sur l'albumine est éliminé en passant la solution sur de la résine MB - I puis par dialyse durant 24h.

Cette albumine est à haute activité spécifique.

2) Déroulement du test : le Ier jour, nous injectons par voie intraveineuse, environ 40 microcuries de sérum albumine marquée au chrome 5I. Nous pratiquons un tubage gastrique 24h après l'injection. Juste au moment où le tubage commence, nous faisons une prise de sang. Nous en faisons une deuxième au temps milieu, puis une troisième au moment où se termine les prélèvements de suc gastrique.

Nous dosons la radioactivité dans le suc gastrique, ainsi que dans les trois prélèvements de sérum. Nous obtenons la courbe de décroissance de la radioactivité sanguine durant le tubage. Par le rapport de la radioactivité du suc gastrique à la radioactivité du sérum au même moment, nous en déduisons l'équivalent en ml de sérum du suc gastrique prélevé et, de là, à partir de la concentration en protéines du sang, nous connaissons la quantité de protéines contenues dans les différents prélèvements du suc gastrique.

Nous avons mesuré le volume des échantillons, le rapport de la quantité de protéines au volume qui les contient nous indique la concentration en protéines du suc gastrique ; cela suppose naturellement que le passage des protéines sanguines dans la secrétion gastrique se fasse globalement et non préférentiellement pour l'une ou l'autre de ces protéines.

A titre de contrôle nous pratiquons un dosage des protéines du suc gastrique à l'Autoanalyseur Technicon.

.../...

La méthode de dosage de ces protéines totales utilise la réaction du biuret modifiée. Cette réaction consiste en la formation d'un complexe coloré pourpre dû à l'action du cuivre en milieu alcalin sur deux ou plusieurs radicaux peptidiques (-CO - NH -) reliés entre eux par le même atome d'azote ou de carbone.

Avec l'autoanalyseur, l'échantillon est prélevé automatiquement sur un passeur d'échantillons, est dilué par un courant de réactif au biuret. La coloration obtenue est mesurée à 550 mμ dans une cuve de colorimètre. Nous obtenons ainsi une concentration en protéines du suc gastrique.

II - Résultats.

Voici les résultats comparatifs des concentrations en albumine du suc gastrique obtenus par les deux méthodes que nous venons d'exposer, chaque résultat correspond à une secrétion d'un quart d'heure.

.../...

Nom	Protéines par biuret g/l	Protéines par SACr g/l	Nom	Protéines par biuret g/l	Protéines par SA Cr g/l
CZY...	3,5	3,95	COM...	7,9	0,66
	5,5	2,37		4,I	I,I0
	2,5	I,42		2,3	2,27
	3,0	I,2		3,3	I,I5
	3,0	I,82			
	3,5	0,78	MEL...		I,II
	2,5	0,72			0,82
	3,0	0,95			0,I6
	3,5	I,27			
			LEG...	2,5	2,07
PLA...	3,7	I,I9		2,5	2,76
	5,I5	2,9I		2,5	I,I5
				2,5	3,45
DEV...	2,I9	0,59			
			LAM...	6,9	7,I2
BEN...	5,5	3,98		7,3	3,I2
	6,5	2,40		-	
	6,5	2,36			
	5,0	4,I0	CHA...	8,53	4,I4
	5,0	2,I7		9,75	4,03
				6,8	2,5I
RAY...	4	0,26		6,0	2,32
	4,5	I,30			
	5,8	I,39	PET...	3,23	I,26
	6,5	I,02		4,6	I,40
				4,25	I,66
ATL...	4,9	I,0			
	3,87	I,I5			
	4,49	I,09			
	0,69	I,03			
MAM...	2,6	0,32			
	2,6	I,22			
	2,5	I,I8			
	3,0	0,95			
TOU...	4,I5	I,67			
	3,77	I,68			
LET...	4,97	4,08			
	5,I9	3,2I			
VAS...	I,76	4,23			
	2,25	0,99			
	3,2	I,38			

.../...

Ce tableau appelle plusieurs commentaires.

Il est remarquable de constater que le taux de protéines retrouvé par la sérum albumine Cr^{51} est en général plus petit que celui déterminé par la méthode du biuret.

Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : le biuret dose l'ensemble des protéines et notamment la pepsine, il est donc normal qu'il donne des chiffres plus forts que la sérum albumine marquée au chrome 51.

On peut se demander si l'un ou l'autre dosage donne des chiffres de protéines compatibles avec ce que l'on sait généralement de la teneur en protéines du suc gastrique. En fait, les chiffres que nous produisons sont en accord avec les résultats trouvés par PIPER et GRIFFITH d'une part (30) et SEMB (40) d'autre part. Ces auteurs trouvent en effet que les quantités de protéines retrouvées dans le suc gastrique sont au maximum de 16g par 24 h, le minimum étant de 1g. Si nous tenons compte du fait que l'estomac d'un homme normal secrète de 1500 à 2500 ml par 24h, nous voyons que les résultats que nous obtenons au point de vue concentration de protéines sont tout à fait valables. PIPER et GRIFFITH (30) ont d'ailleurs montré la validité de la méthode de dosage des protéines du suc gastrique par la méthode au biuret.

Par ailleurs nous avons vérifié que le pouvoir tampon du suc gastrique dans lequel nous avons dosé les protéines était du même ordre de grandeur que celui correspondant à la concentration des protéines du suc gastrique.

Pour cela nous avons recueilli du sérum de malades, normaux au point de vue protéines c'est-à-dire ayant un taux sanguin d'albumine compris entre 40 et 45g/l et une quantité de protéines totales entre 70 et 75 g/l.

.../...

Nous avons mélangé plusieurs de ces sera afin d'en avoir une quantité suffisante. Nous avons réalisé différentes dilutions et nous avons dosé ce qu'on peut appeler, par comparaison avec les définitions données par J.J. BERNIER (2, 2I) pour le suc gastrique, acidité totale et acidité déficitaire, et de là le pouvoir tampon.

Les résultats se trouvent dans le tableau suivant :

Concentration en protéines g/l	Pouvoir tampon
I,I2	6
I,40	I4
2,24	I0
2,80	I2
3,50	I4
5,60	22
7,00	24
I4,0	40
70,0	I60

Le coéfficient de corrélation est de 0,996 pour 2I valeurs. On peut donc conclure que le pouvoir tampon du sérum humain est proportionnel à la quantité de protéines présentes, tout au moins lorsque ces dernières sont aux concentrations généralement observées dans la sécrétion gastrique. Nous avons ensuite déterminé, à partir de cette relation le pouvoir tampon des différentes sécrétions gastriques étudiées, qui serait dû à la quantité de protéines déterminées par les deux méthodes précédemment expliquées.

Comme le montre le tableau suivant, le pouvoir tampon du suc gastrique déterminé directement par la mesure des acidités libre et totale (2,2I,22) est égal ou légèrement supérieur à celui qui correspond à la concentration de protéines de ce même suc gastrique.

.../...

Nom	Pouvoir tampon mesuré	Pouvoir tampon calculé en utilisant les concentrations de protéines mesurées par la méth. au biuret	la Sér. alb. Cr^{5I}
CZY...	I4	I2	I3
	I8	I6	I0
	I0	I0	8
	I4	II	8
	I0	II	9
	I2	I2	7
	I0	I0	7
	I2	II	7
	I4	I2	8
PLA...	I3	I3	8
	I4	I6	II
DEV...	9	I0	6
BEN...	36	I6	I3
	32	I8	I0
	36	I8	I0
	32	I5	I3
	30	I5	I0
RAY...	I2	I3	5,8
	28	I4	8
	27	I7	8
	I3	I3	7
ATL...	I7	I5	7
	I5	I3	7
	I6	I4	7
	I4	7	7
MAM...	I2	I0	6
	I2	I0	8
	I3	I0	8
	I3	II	7
TOU...	I2	I4	9
	I2	I3	9
LET...	20	I5	I3
	25	I6	I2

.../...

Suite tableau.

Nom	Pouvoir tampon mesuré	Pouvoir tampon calculé en utilisant les concentrations de protéines mesurées par la méth. au biuret	Pouvoir tampon calculé en utilisant les concentrations de protéines mesurées par la Sér. alb. Cr^{5I}
VAS...	II	9	I4
	I2	I0	7
	II	I2	8
COM...	I3	2I	7
	I2	I3	7
	9	I0	I0
	I0	I2	7
MEC...	I6		7
	I5		7
	I0		6
LEG...	I6	I0	9
	I2	I0	II
	I0	I0	7
	I2	I0	I2
LAM...	22	I9	I9
	I8	20	I2
	2I	2I	25

Enfin il est une question qui doit être posée à propos des protéines dosées dans le suc gastrique : c'est leur origine. Puisque nous retrouvons du chrome radioactif dans l'estomac nous pouvons penser en première hypothèse que la présence de ce Cr prouve que la sérum albumine a transudé à travers la paroi gastrique et provient du torrent circulatoire. (Une autre hypothèse serait que le chrome ait traversé la muqueuse par un processus secrétoire propre et indépendant des albumines, mais ce serait alors un bien grand hasard que les quantités de chrome ainsi secrétées soient proportionnelles aux quantités de protéines présentes dans le suc gastrique).

.../...

L'hypothèse d'une transudation étant admise, on peut encore se demander si cette transudation est rapide ou lente, si elle se fait à partir du plasma ou des liquides interstitiels.

Pour étudier ce problème, nous avons commencer le tubage gastrique chez certains malades, un quart d'heure après injection de sérum albumine au chrome, chez les autres malades (ceux indiqués dans le tableau page II8) 24 heures après l'injection.

Voici les résultats obtenus en concentration de protéines lorsque le tubage a eu lieu un quart d'heure après l'injection. Ici les résultats correspondent à des sécrétions d'une heure, les flèches indiquent les moments où ont eu lieu les injections d'histamine.

Méthode à la Sérum albumine au Cr^{51}.

	g/l
ROT...	I,50
	I,27
	0,60 ←
	I,48
TRU...	0
	0
	0,86 ←
	0 ←
ALM...	0,50
	0,74 ←
	0,66 ←
HOA...	I,84
	2,73 ←
	2,52 ←
HUB...	2,77
	2,82
	4,37

En étudiant ces deux tableaux, nous constatons que chez quatre malades sur cinq ayant eu des prélèvements de secrétion gastrique presqu'aussitôt après l'injection de sérum albumine marquée au chrome, cette dernière se retrouve dans la sécrétion gastrique ; les valeurs des concentrations de protéines de cette sécrétion alors calculée se trouvent être du même ordre de grandeur que chez les malades à qui l'on a prélevé le suc gastrique 24 heures seulement après l'injection. Ceci tend à prouver que la transudation des protéines se fait à partir du plasma. En effet, si la transudation est lente, on peut penser qu'elle se fait à partir des liquides interstitiels : comme nous le verrons plus loin en ce qui concerne l'ascite, le passage des molécules d'albumine vers l'espace interstitiel est assez lent ; si donc les molécules de protéines doivent quitter le plasma, franchir l'espace interstitiel avant de transuder dans l'estomac, nous ne devions pas retrouver de radioactivité dans le suc gastrique des malades chez qui le tubage a été pratiqué un quart d'heure après l'injection. On pourrait penser aussi que les deux voies de transudation étaient possibles.

Chez un malade, nous avons alors pratiqué trois tubages gastriques, le premier ayant lieu unquart d'heure, les deux autres 24 et 48 heures après l'injection de sérum albumine.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Prélèvements	Concentration de protéines méthode Sérum albumine Cr^{5I} g/l
I/4 h après l'injection	2,20
24 h. " "	8,82
48 h. " "	6,03

Nous constatons que les concentrations de protéines sont plus

.../...

élevées les deuxième et troisième jours, que le jour même de l'injection. On pourrait penser que les 8,82g et 6,03g les deux derniers jours se décomposent en :

- 2,20 g qui viennent directement du plasma comme cela se produit immédiatement après l'injection de sérum albumine marquée au chrome,
- et respectivement, 6,62g et 3,83 grammes qui proviennent de la transudation à partir du liquide interstitiel. Cette hypothèse ne se trouve pas vérifiée car les dosages des protéines par la méthode au biuret indiquent que les concentrations chimiques ont elles aussi augmenté d'un jour à l'autre : en effet, elles sont de 4,6Ig/l pour la sécrétion gastrique prélevée immédiatement après l'injection, de 5,73g/l pour celle prélevée 24 heures après l'injection, de 6,58 g/l pour celle prélevée le dernier jour.

III - Résultats.

Pour mieux comparer les résultats obtenus par les deux méthodes de dosages des protéines, nous avons refait le tableau en exprimant les protéines perdues en milligrammes par heure. (les flèches correspondent aux injections sous-cutanées de chlorhydrate et d'histamine).

.../...

Nom	Méthode au biuret mg/h	Méthode S.A.Cr^{5I} mg/h	Nom	Méthode mg/h biuret	Méthode S.A. Cr^{5I} mg/h
Y...	I/2h I87	I95	LET...	696	57I
	6II	36I		950	587
	759	22I			
			VAS...	268	643
A...	23I	2I8		302	I33
	385	I24		53I	229
	366	207			
			COM...	956	80
J...	324	87		406	I09
				697	688
N...	643	238		III2	388
	20I	73			
	4I5	340	LEG...	3I2	383
	605	262		680	602
Z...	240	I6	LAM...	207	2I4
	I66	48		299	I28
	243	58			
	533	84	CHA...	I237	60I
				839	347
...	465	95		I223	449
	542	I6I		I35I	524
	422	I02			
	83	I24	PET...	[illegible]	96
I...	276	34		2I2	63
	289	I35		I83	70
	450	2I2			
	549	I74			
...	444	I79			
	573	255			

Ce tableau correspond aux malades dont le tubage a été effectué le lendemain de l'injection.

Les quantités de protéines transudées dans le suc gastrique mesurées par la méthode à la sérum albumine marquée au chrome^{5I} s'échelonnent entre I6 et 700 mg/heure.

.../...

Une remarque est à faire ; onze malades ont eu un tubage gastrique réalisé ainsi : I/4 h de recueil afin de vider l'estomac des sécrétions nocturnes ; puis une heure de secrétion spontanée, une injection d'histamine, une heure de recueil, une injection d'histamine, une heure de recueil du liquide gastrique.

Il faut constater que par la méthode de dosage des protéines au biuret, la quantité de protéines retrouvées croit de la Ière heure à la 2ème puis croit encore à la 3ème heure. Par la méthode de dosage des protéines à la sérum albumine marquée au chrome, nous ne voyons rien de semblable : les variations d'une heure à l'autre se font indifféremment dans un sens ou dans l'autre.

Nous avons alors, pour chacune des méthodes, moyenné les résultats obtenus heure par heure, en groupant les sujets par maladie ; lorsque le malade n'avaitpas eu d'injection d'histamine au cours du tubage, nous avons refait la moyenne des résultats obtenus chez lui, et l'avons ajoutée aux valeurs obtenues lors de la secrétion spontanée chez les autres.

Voici le tableau obtenu.

Δ	Méthode au biuret mg/heure			méthode à la S.A.Cr^{51} mg/heure		
	I H	2 H	3 H	I H	2 H	3 H
ormaux N = 3	299 Δ = I45	255 Δ = 44	363 Δ = 2II	I57 Δ = 80	82 Δ = 46	I48 Δ = I08
lcère duodénal N = 4	372 Δ = 94	530 Δ = 80	654 Δ = I05	2I0 Δ = I26	287 Δ = 75	I98 Δ = 24
ancréatite chronique N = 4	28I Δ = 50	386 Δ = I74	4I0 Δ = 270	2I7 Δ = I66	I24	404 Δ = I97
astrite N = I	503	422	83	I28	I02	I24
astrite de ménetrier astropathie exsudative N = 3	847 Δ = I5I	960 Δ = 263	I237 Δ = I25	382 Δ = 302	568 Δ = I20	456 Δ = 68
éatose hépatique N = I	I29	243	324			87
		↑ histamine	↑ histamine		↑ histamine	↑ histamine

.../...

Nous voyons dans ce tableau que les résultats semblent plus probants par la méthode de dosage des protéines au biuret que par la méthode utilisant la sérum albumine marquée au chrome. Le Δ que nous avons indiqué donne l'écart entre la moyenne et la valeur qui s'en écartait le plus. Ce Δ est du même ordre de grandeur que les quantités de protéines soient calculées par l'une ou l'autre méthode.

Par la méthode à la sérum albumine marquée au chrome 5I, il est plus difficile de différencier les maladies étudiées. Par la méthode au biuret, nous constatons que les malades atteints d'un ulcère du duodénum, d'une pancréatite chronique et même d'une gastrite banale (mais nous n'avons qu'un cas) réagissent comme les normaux, c'est-à-dire qu'en une heure de secrétion spontanée, ils perdent de l'ordre de 300 mg de protéines dans leur suc gastrique. Par contre les malades atteints de gastrite de menetrier, c'est-à-dire qu'en théorie ils ont une gastropathie exsudative, perdent plus du double de protéines dans les mêmes conditions. Nous ne retrouvons pas ces résultats par la méthode utilisant la sérum albumine au chrome.

Les quantités de protéines retrouvées dans le suc gastrique des malades atteints de gastrite de menetrier sont plus élevées que celles retrouvées chez les normaux, les ulcéreux ou les malades ayant une pancréatite mais cette augmentation, d'une part, est beaucoup moins grande que celle obtenue par l'autre méthode, et d'autre part, ne se retrouve pas pour chaque heure de sécrétion de chaque malade : c'est ainsi que chez COM...,les quantitésde protéines retrouvées durant les deux premières heures de recueil de la sécrétion gastrique sont normales puisqu'elles sont respectivement de 80 et I09 mg.

Nous pouvons donc penser que la méthode à l'albumine marquée au chrome n'est pas la meilleure méthode pour déterminer les quantités de protéines transudées dans le suc gastrique.

Mais la méthode de dosage des protéines au biuret donne t'elle des résultats satisfaisants, permettant de différencier ceux des sujets

.../...

normaux au point de vue transudation des protéines dans l'estomac des autres. Pour cela, nous avons dosé d'une manière systématique, dans tous les sucs gastriques des malades sur qui l'on pratiquait un tubage gastrique, les protéines par la méthode au biuret à l'aide de l'autoanalyseur Technicon. Nous avons cherché comme précédemment les quantités de protéines transudées par heure, exprimées en milligrammes. Nous avons alors calculé les moyennes et l'écart type des résultats pour chacune des maladies ainsi étudiée.

Diagnostics	Nbre de cas	Dosage des protéines au biuret		
		Ière heure mg	2ème heure mg	3ème heure mg
Normaux	4	307	442	577
ulcère duodénal	I3	36I	498	575
Pancréatite chronique	6	336	479	475
Gastrite	I	503	422	83
Stéatose hépatique	I	I29	243	324
Gastrite de ménétrier	3	847	960	I237

Nous avons alors groupé normaux, ulcère duodénal et pancréatite chronique dont les moyennes étaient très voisines et nous avons calculé l'écart type.

Voici les résultats obtenus.

	Ière heure	2ème heure	3ème heure
Moyenne	350	495	565
Sigma	I08	I35	I96

.../...

Nous constatons que les résultats obtenus dans le cas de gastrite de menetrier qui, du point de vue médical, doit comporter une gastropathie exsudative, se situent nettement en dehors des différentes zones déterminées par les sujets normaux du point de vue métabolisme des protéines. L'écart paraît encore plus "frappant" lorsque l'on porte sur du papier millimétré, la quantité de protéines passées dans le suc gastrique, exprimées en mg/heure en ordonnée et le temps en abscisse (figure I7).

Nous pouvons encore exprimer les résultats en quantités de protéines transudées dans l'estomac par 24 h en supposant que la sécrétion gastrique par jour est vingt quatre fois la sécrétion basale obtenue pendant une heure.

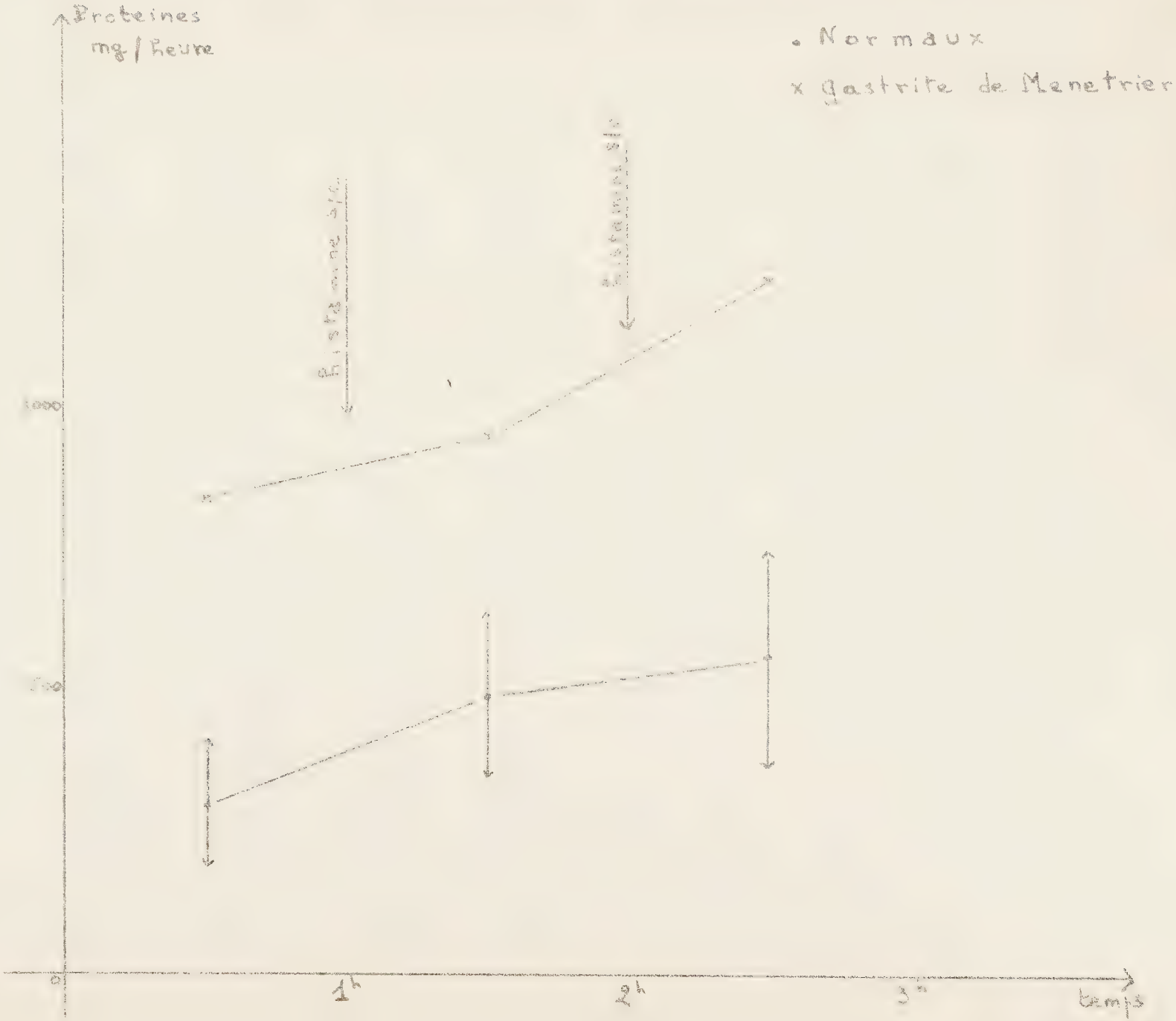
Nous obtenons alors les résultats suivants, selon les deux méthodes :

Nom	méthode au biuret g/24 h.	méthode à l'albumine au Cr^{5I} g/24h.
CZY...	8,98	9,36
PLA...	5,54	5,23
BEN...	II,I8	5,48
REY...	7,09	I,23
ATL...	I2,08	3,07
MAM...	6,78	2,03
TOU...	I0,66	4,30
LET...	I9,75	I3,90
VAS...	8,8I	8,04
COM...	I6,34	2,26
LEG...	7,50	9,I9
LAM...	4,96	5,I4
CHA...	24,9I	II,34
PET...	5,90	2,30

Ces valeurs obtenues sont évidemment inférieures à la quantité de protéines transudées réellement par 24 h puisque la sécrétion gastrique augmente au cours des repas et que le volume de sécrétion pris comme réfé-

.../...

Protéines dans le suc gastrique en mg/heure



rence est obtenu, le malade étant à jeûn.

Les résultats obtenus par la méthode au biuret sont, ici, encore plus probants que ceux donnés par la méthode à l'albumine marquée au chrome. En effet, les trois malades ayant une gastrite de ménetrier ont une fuite de protéines respectivement de I9,75 g, I6,34g et 24,9Ig, en utilisant la méthode de dosage au biuret, de I3,90g, 2,26g et II,34g en utilisant la technique à la sérum albumine au chrome.

Les résultats obtenus chez les autres malades, qui peuvent être considérés comme normaux au point de vue fuite protéique dans l'estomac (pancréatite, ulcère du bulbe) vont de 4,96g à II,I8g par la méthode au biuret, de I,23g à 9,36g par l'utilisation de l'albumine marquée au chrome.

Un malade atteint de gastrite de menetrier, sur les trois étudiés, aurait donc une fuite protéique dans l'estomac, déterminée par cette deuxième méthode, normale, ce qui est contraire à la physiologie de sa maladie.

Les résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs (6,40,I3) qui trouvent une quantité de protéines dans l'estomac chez les normaux de I à I6g par 24h.

Nous pouvons encore exprimer ces résultats en déterminant le nombre de ml de plasma qui auraient dû transuder dans l'estomac pour donner le même nombre de grammes de protéines dans le suc gastrique recueilli.

Les résultats obtenus en ne considérant que les quantités de protéines déterminées par la méthode de dosage au biuret se trouvent dans le tableau suivant :

Nom	Equivalent ml de plasma par 24h.
CZY...	II3
PLA...	88
BEN...	I83
REY...	98
ATL...	I65
MAM...	95
TOU...	I66
LET...	470
VAS...	I22
COM...	247
LEG...	I00
LAM...	62
CHA...	498
PET...	I02

Nous voyons ici que les sujets que l'on peut considérer comme normaux du point de vue fuite protéique au niveau de l'estomac, perdent, en protéines, et par jour, l'équivalent de II7 ml (le sigma étant de 38ml) de plasma dans leur estomac.

Or, nous avons trouvé (page 94) à l'aide du volume plasmatique et du coéfficient de dégradation que les sujets normaux dégradaient en protéines, par jour, l'équivalent de 224 ml (le sigma étant de 86 ml) de plasma. Nous pouvons donc en conclure que plus de 50% des protéines dégradées par jour chez un sujet normal disparaissent du plasma par transudation dans l'estomac, puis sont digérées par la pepsine.

Ce fait est important, car il était admis jusqu'à maintenant que la dégradation normale des protéines était beaucoup plus importante au niveau de l'intestin qu'au niveau de l'estomac.

De ce phénomène, nous pouvons déduire ses :

IV - Conséquences sur la physiologie gastrique.

.../...

Le suc gastrique que l'on recueille est un mélange de deux sécrétions : l'une, la "secrétion primaire acide" est une solution d'acide chlorhydrique secrétée par les cellules bordantes sous une concentration constante, égale en moyenne à 143 meq/l, l'autre, la "secrétion alcaline primaire" est un mélange de bicarbonate de soude (20 meq/l), de mucines sous forme de mucines alcalines (20 meq/l) et de chlorures de sodium et de potassium, secrétés par les cellules muqueuses (2, 14, 21, 22).

Le processus de neutralisation réciproque des secrétions acide et alcaline commence par la disparition du bicarbonate suivant la réaction :

$$CO_3HNa + HCl \longrightarrow NaCl + H_2O + CO_2$$

puis l'acide chlorhydrique transforme les mucines en chlorhydrates de mucines, qui sont alors responsables de l'écart entre l'acidité totale et l'acidité libre, écart appelé pouvoir tampon par A. LAMBLING. C'est du moins la théorie qui existait jusqu'à maintenant.

Or, nous avons vu au début de ce chapitre que le pouvoir tampon des protéines totales transudées dans l'estomac à partir du plasma était égal au pouvoir tampon du suc gastrique lui-même.

Le rôle joué par les protéines plasmatiques dans la neutralisation du suc gastrique serait donc extrêmement important tandis que celui joué par le mucus deviendrait extrêmement faible.

Comme nous l'avons dit la composition de la secrétion alcaline de l'estomac serait la suivante : Na^+ : 90 meq/l, Cl^- : 80 meq/l, K^- : 18 meq/l, CO_3H^- : 20 meq/l et alcalinité des protéines : 20 meq/l. On peut alors se demander si cette solution est, comme il est admis jusqu'à maintenant, une secrétion produite par les cellules muqueuses gastriques ou bien si elle est une transudation de liquide plasmatique au niveau de la muqueuse gastrique. On peut penser en effet que les protéines plasmatiques ont traversé la muqueuse gastrique, comme nous l'avons montré précédemment, et ont entraîné avec elles les quantités d'eau et d'électrolytes

.../...

correspondantes.

Nous avons trouvé que le volume de plasma correspondant aux quantités de protéines trouvées dans le suc gastrique est de l'ordre de 5 ml/heure. Si l'on tient compte du fait que la secrétion alcaline de l'estomac telle qu'elle est définie plus haut correspond à un volume d'environ 40 ml/heure, un simple calcul nous montre que le volume du transudat provenant directement du plasma correspond à environ I/8 du volume de la secrétion alcaline, à I/4 du sodium, I/5 du bicarbonate et I/25 du potassium. Dans ces conditions il faut admettre l'existence, à côté du transudat plasmatique, d'une secrétion distincte apportant les 7/8 de l'eau, les 3/4 du sodium, les 4/5 du bicarbonate et la presque totalité du potassium.

De toutes façons, le suc gastrique contient du mucus produit de secrétion des cellules muqueuses. Il est donc nécessaire de prévoir une secrétion propre aux cellules muqueuses.

Il aurait été plus séduisant de penser que le transudat des protéines se faisait à partir du liquide, interstitiel ; en effet, si l'on considère la composition généralement admise pour le liquide interstitiel ; protéines : IOg/l, Na^+ : I40 meq/l, K^+ : 5 meq/l, Cl^- : II5 meq/l, CO_3H^- : 27 meq/l.

on trouve que la quantité de liquide interstitiel nécessaire pour fournir les protéines du suc gastrique est de l'ordre de 35 ml/heure, chiffre qui représente les 3/4 de l'eau de la secrétion dite alcaline, la totalité du sodium, du chlore, du bicarbonate et de l'alcalinité d'origine protéique ; seul manque environ les 4/5 du potassium qui serait alors apporté par le mucus lorsqu'il sort de la cellule muqueuse car le liquide intracellulaire est riche en potassium. Mais ceci serait en contradiction avec les résultats que nous avons obtenus jusqu'à présent.

.../...

Conclusions.

Les conclusions de toute cette étude sur les fuites protéiques au niveau de l'estomac sont donc les suivantes :

1) les méthodes de détection de ces fuites protéiques par l'utilisation de la sérum albumine radioactive, qu'elle soit marquée à l'iode ou au chrome, ou du polyvinylpyrrolidonne iodé ne sont pas utilisables. La meilleure méthode, la plus simple en faite, en même temps que la moins dangereuse pour le malade est celle qui utilise le dosage chimique des protéines par la méthode au biuret.

Les fuites protéiques au niveau de l'estomac chez un sujet normal sont de 350 mg/heure en secrétion basale, ce qui correspond à l'équivalent de II7 $\pm$ 38 ml de plasma par 24 h.

2) Ces protéines apparues dans la secrétion gastrique proviendraient d'une transudation directe à partir du plasma et non d'une transudation à partir du liquide interstitiel.

3) La dégradation normale des protéines se fait pour plus de 50% au niveau de l'estomac, ce qui est contraire à l'hypothèse généralement admise qui veut que la majeure partie des protéines soit dégradée au niveau de l'intestin.

.../...

B) FUITES PROTEIQUES AU NIVEAU DE L'INTESTIN

Certaines maladies comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, se manifestent par une transudation anormale des protéines plasmatiques dans l'estomac.

D'autres maladies, telles que les maladies de crohn, ou la rectocolite hémorragique, se manifestent aussi par un hypercatabolisme des protéines ; mais ici, la transudation anormale des protéines se fait au niveau de l'intestin. Pour mettre en évidence ce phénomène, il est nécessaire de déterminer les quantités de protéines retrouvées dans les selles. C'est un phénomène, celui-là, contrairement à l'étude faite au niveau de l'estomac, étudié depuis longtemps, sans que les auteurs aient pu déterminer la méthode la plus sure pour la raison que chacun n'en étudie qu'une seule, se basant sur les travaux des autres pour juger de l'efficacité des autres méthodes.

Il faut tout d'abord noter qu'il n'existe pas de technique chimique permettant de détecter d'une manière précise les protéines dans les selles.

Trémolières a proposé une méthode de centrifugation différentielle des selles qui permet de séparer six fractions correspondant à des constituants fécaux assez bien individualisés : l'une comporte surtout des débris protéiques tels que noyaux, fibres musculaires ; mais aussi des petits résidus. Cette méthode ne permet donc de déterminer que des fuites protéiques au niveau de l'intestin très importantes, fuites qui sont alors mesurables par d'autres méthodes non chimiques plus précises, que nous allons exposées plus loin.

.../...

Les seules méthodes d'approche valables, tout en n'étant pas encore très au point, sont celles qui utilisent les produits radioactifs.

Trois méthodes ont été utilisées :

CELLE QUI UTILISE COMME MARQUEUR L'I^{I3I}. fixé sur de l'albumine.

C'est la méthode qui a été la plus employée.

Elle présente le grand inconvénient suivant :

Les protéines sont rapidement catabolisées dans l'espace gastro-intestinal en acides aminés qui sont réabsorbés et servent alors à la resynthèse des protéines. L'iode lui-même ainsi libéré sous forme d'iodure est en partie réabsorbé par l'intestin et excrété par les urines. Les résultats seront donc entachés d'erreur lorsqu'on évaluera la quantité d'albumine passée du sérum dans l'intestin par la détermination de la radioactivité de l'iode retrouvé dans les selles.

WALDMANN (46,47) lui, pense qu'il n'est pas possible de déterminer le site du catabolisme des protéines par la mesure des fuites intestinales. Pour conclure ainsi, il s'appuie sur deux séries d'expériences qu'il a réalisées :

- Dans la première étude, il faisait avaler par le sujet en même temps de l'albumine marquée à l'iode et de la résine Amberlite IRA 400. Cette résine devait capter l'iode libéré dans l'intestin lors de la dégradation de l'albumine. Or, il ne retrouvait que 70 à 80% de la radioactivité ingérée qui ait été captée par la résine. Donc 20 à 30% de l'iode qui avait été libéré, puisque toute l'albumine avait dû être dégradée et libérer l'iode sous forme d'iodure, avaient probablement été réabsorbés par l'intestin.

.../...

- Dans la deuxième étude, il injectait par voie intraveineuse de l'iodure de sodium marqué à l'iode I3I ; en même temps, il faisait avaler de la résine Amberlite IRA 400. Or, il retrouvait 50% de la radioactivité dans les selles ; cet iode capté par la résine provenait des secrétions salivaires et stomacales.

Ces deux séries d'expériences auraient donc en effet tendance à laisser supposer que la sérum albumine à l'iode n'est pas utilisable pour la détermination des fuites protéiques intestinales.

JEEJEEBOY et COGHILL (I7) ont eux aussi fait des expériences en utilisant de la résine, mais ont opéré d'une manière différente.

Ils ont injecté par voie intra-veineuse de la sérum albumine marquée à l'iode I3I. Ils faisaient avaler, pendant la durée de l'expérience, à plusieurs reprises, de la résine Amberlite IRA 400 qui, comme dans les expériences citées plus haut, devait empêcher la réabsorption dans le sang de l'iodure libéré par la dégradation de l'albumine dans le tube digestif en captant les ions I^- par échange avec ses ions Cl^-. En théorie, cette technique est parfaite. En fait, il y a deux difficultés sérieuses à cette méthode :

- d'une part comme WALDMANN, ils trouvent que la résine ne peut pas capter tout l'iodure libéré dans l'intestin ; leurs chiffres sont encore plus élevés car, selon eux, ce sont 60 à 70% de l'iodure qui sont réabsorbés et excrétés dans les urines. De ce fait la radioactivité retrouvée dans les selles serait une valeur sous-estimée.

- d'autre part, ils trouvent aussi que les glandes salivaires, l'estomac et l'intestin grêle sont des agents secréteurs actifs d'iodure circulant dans le sang si bien que le marqueur venant des protéines catabolisées ailleurs que dans le tube digestif peut éventuellement se fixer sur la résine. De ce fait, la radioactivité retrouvée dans les selles serait

.../...

surestimée.

Nous-mêmes avons cependant mesuré les pertes fécales de la radioactivité après une injection intraveineuse de sérum albumine marquée à l'iode ; nous n'avons pas utilisé de résine.

La technique expérimentale utilisée est celle que nous avons expliquée lors de la détermination des demi-vies et pools de l'albumine, dans la première partie de ce travail.

Ce sont les mêmes malades auxquels viennent s'ajouter une vingtaine d'autres pour lesquels, quelques années plus tôt, nous avions utilisé la même technique mais en cessant de faire des prélèvements 48 heures après l'injection de l'albumine.

Nos résultats nous permettent de penser que cette méthode n'est pas aussi fausse que le disent les auteurs précédemment cités. Nous avons exprimé les résultats en pourcentage de la quantité injectée.

Chez les normaux, nous trouvons une radioactivité fécale inférieure à 0,I0% Qi en 24 heures tandis que chez les malades pour lesquels nous suspections une fuite protéique intestinale anormale, les résultats étaient nettement supérieurs à 0,I0% Qi en général pour la même période de temps.

Nous avons indiqué dans le tableau suivant, les radioactivités retrouvées dans les selles en 24 h ; lorsque nous avions recueilli les selles pendant I0 jours, le résultat indiqué est une valeur moyenne, après avoir calculé, pour chaque jour, la radioactivité fécale en pourcentage de la radioactivité restante dans le corps.

.../...

	Normaux	Hypopro- + patholo- intest.	Amaigris purs	Gastrite	Colite	Gastrec- tomie	Cirrhoses
Nombre de cas	I6	I3	9	2	4	4	3
Moyenne % Qi	0,06 sigma 0,05	0,23	0,06	0,53	0,I3	I,24	0,07

	Oedèmes cardiaques	Oedèmes	Néphrose	Crohn	RCH en activité	RCH en rémission
Nombre de cas	3	2	2	3	2	2
Moyenne % Qi	0,32	0,08	0,07	0,29	2,0	0,26

Nous constatons que chez les normaux, les amaigrissements purs, les cirrhoses, les néphrosés, les résultats sont semblables tandis que dans le cas des rectocolites hémorragiques en poussée, des gastrites, des maladies de crohn, les quantités de radioactivité retrouvées dans les selles sont beaucoup plus élevées.

Il est à noter que les valeurs obtenues dans le cas des rectocolites hémorragiques en poussée sont égales à 2,0% de la quantité injectée alors que dans le cas où la maladie était en rémission, les résultats se rapprochent nettement des résultats obtenus chez les gens normaux puisqu'ils sont égaux à 0,26% de Qi.

Il était intéressant de comparer, chez les malades pour lesquels nous avions pu déterminer la quantité d'albumine dégradée par jour par l'une des cinq méthodes expliquées au début de ce travail, ce dernier résultat avec le précédent c'est-à-dire de voir si, lorsque la quantité d'albumine dégradée par jour était augmentée, nous retrouvions dans les selles une radioac-

.../...

tivité accrue.

Comme on peut le constater dans le tableau suivant, les résultats ne varient pas toujours dans le même sens selon les deux méthodes. Nous avons comparé la radioactivité retrouvée dans les selles aux coéfficients de dégradation obtenus par la méthode de calcul de PEARSON, VEALL et VETTER. En effet, seul le coéfficient de dégradation peut nous indiquer si l'albumine d'un malade est dégradée d'une façon anormalement élevée, et ceci dans toutes les situations pathologiques.

Pour cela, nous avons comparé, maladie par maladie, les résultats obtenus dans chaque cas par rapport à ceux obtenus chez les normaux. Lorsque les valeurs étaient supérieures aux valeurs normales nous avons mis un signe +, lorsqu'elles étaient inférieures, nous avons mis un signe -, O lorsqu'elles étaient identiques.

	Hypopro path. intesti.	amaigris purs	gastrite	Colite	crohn	oedèmes cardia.	oedèmes	néphrose	cirrhoses asc.	cirrhoses non asc.
ode	+	O	+	+	+	+	O	O	O	O
ode SON ETTER	+	O	O	+	+	+	+	+	O	O

Nous voyons que dans sept maladies, les résultats sont comparables :

- les amaigrissements purs pour lesquels nous avions trouvé que s'ils avaient maigris, ils avaient cependant un pool normal et une dégradation normale de l'albumine.
- les cirrhoses ascitiques et non ascitiques qui se conduisaient aussi, du point de vue protéines, d'une façon normale.

.../...

- Les hypoprotidémies accompagnées de pathologie intestinale qui dégradaient plus vite leurs protéines.
- Dans le cas de maladie de Crohn, le pool de l'albumine était aussi di- du fait que sa dégradation était augmentée.

La détermination de la radioactivité dûe à l'iode retrouvée dans les selles, si elle ne donne aucun renseignement sur les valeurs des pools nous donne cependant dans les sept cas les mêmes résultats que par la méthode de calcul basée sur les résultats de radioactivité trouvée dans le sang et les urines.

Dans les autres cas, les résultats sont différents mais cette différence même peut s'expliquer.

En effet, considérons le cas des malades atteints de gastrite PEARSON indiquait une dégradation normale de l'albumine ; or nous retrouvons de la radioactivité en excès dans les selles : cela peut signifier que l'albumine se dégrade, en quantité, d'une façon normale mais que le siège principal de la dégradation est dans l'intestin du fait d'une transudation anormale des protéines au niveau de l'estomac.

Dans le cas des oedèmes et des néphroses, les résultats sont inversés : normaux au point de vue radioactivité fécale, augmentés lorsque le calcul est basé sur la détermination du coéfficient de dégradation.

Ceci peut aussi s'expliquer :

- Dans le cas des malades ayant des oedèmes, l'albumine iodée quitte le sang pour aller dans les oedèmes ; elle disparaît donc du sang plus rapidement chez ces sujets que chez les sujets normaux ; le coéfficient de dégradation reflet de la diminution de la radioactivité sanguine avec le temps, va se trouver augmenter, et par contre coup, la quantité d'albumine dégradée par jour calculée de cette manière.

.../...

Cela ne signifie pas que la dégradation soit augmentée au niveau du tube digestif ; le fait que la radioactivité fécale soit normale prouve même le contraire.

- dans le cas des néphroses, le rein ne jouant plus son rôle, de l'albumine est éliminée par les urines, la disparition de la radioactivité sanguine s'en trouve augmentée mais la transudation des protéines au niveau du tube digestif elle, est tout à fait normale.

Nous sommes donc en droit de penser que cette méthode de détermination des fuites protéiques par les selles n'est pas si mauvaise que les auteurs le disent. Malheureusement, c'est une méthode qualitative et non quantitative. En effet, du fait même que de l'iode est réabsorbé au niveau de l'intestin, il est impossible de déterminer la quantité de protéines perdues par jour dans les selles par une comparaison de la radioactivité fécale à la radioactivité du sang au même moment, sang dont on connaît la concentration en albumine et protéines.

Il fallait donc trouver un autre marqueur ou une autre molécule, voisine de l'albumine, qui ne soit pas réabsorbé par l'intestin.

METHODE UTILISANT LE POLYVINYL-PYRROLIDONNE MARQUE A L'IODE I3I.

GORDON avait proposé d'utiliser le polyvinylpyrrolidonne de masse moléculaire 40.000 en remplacement de l'albumine ; en effet le PVP n'est pas digéré par les enzymes lorsqu'il est exsudé dans l'intestin ; de plus, il n'est pas réabsorbé par l'intestin. Autrement dit le PVP transudé dans le tube digestif se retrouve intégralement dans les selles. En faisant la supposition que le PVP se conduit, tout au moins du point de vue transudation dans le tube digestif comme les protéines du sang, il suffit de doser la radioactivité fécale pour savoir s'il y a pertes anormales de protéines dans l'estomac ou l'intestin ; cette radioactivité ne peut évidemment que

.../...

s'exprimer en pourcentage de la quantité injectée ; il n'est pas possible d'avoir de résultat quantitatif c'est-à-dire de connaître le nombre de grammes de protéines perdues chaque jour par les selles.

RUBINI et SHEEHY (35) ont fait des injections intraveineuses de PVP marqué à l'iode I3I à des gens normaux. ILs n'ont pas retrouvé de radioactivité dans les selles.

De plus, ils obtiennent des radioactivités sanguines telles que la décroissance est très rapide : au bout de 24h. il n'y a plus que IO% de la radioactivité initiale dans le plasma et 3% à 48h. Les auteurs trouvent que la radioactivité fécale chez les sujets ayant une perte fécale de PVP a tendance à décroître de façon exponentielle, que les 2/3 de la radioactivité excrétée en 5 jours le sont dans les deux premiers jours.

Le fait que la décroissance radioactive du plasma soit très rapide et non exponentielle explique qu'il est impossible d'avoir une estimation quantitative de la perte intestinale en protéines plasmatiques, même dans le cas de pertes radioactives importantes dans les selles.

De plus, une difficulté déjà signalée dans la première partie de ce travail, vient de la grande quantité d'iode libre contenu dans le PVP, cette quantité d'iodure variant d'une préparation à l'autre : elle dépend en effet de la technique utilisée pour le marquage de la molécule et de la facilité avec laquelle les protéines se débobinent. RUBINI et SHEEHY ont parfois trouvé une radioactivité fécale supérieure à celle du plasma c'est-à-dire que le sujet aurait rejeté dans ses selles une quantité de protéines supérieure à celle contenue dans le sang circulant. En fait, le PVP est un mélange de molécules différentes qui se conduisent toutes différemment ; elles quittent rapidement le plasma pour aller se fixer en grande partie sur le foie et la rate du malade.

.../...

Nous-mêmes avons fait des tests avec le PVP.

Lorsque nous utilisions le PVP tel que nous le recevions du laboratoire de GORDON, nous retrouvions à 24h dans le plasma 5 à I0% de la radioactivité initiale, I à 3% à 48h et ceci même si nous avions dialysé auparavant le PVP.

Les quantités de radioactivité retrouvées dans les selles étaient elles aussi très faibles, de l'ordre de 0,04%.

Nous avons donc très vite abandonné cette méthode pour tester la troisième proposition faite par certains auteurs. C'est :

L'UTILISATION DE L'ALBUMINE MARQUEE AU Cr^{5I}.

RUBINI et SHEEHY (35) eux, n'utilisent pas directement l'albumine marquée au chrome. Ils font une injection intraveineuse de 5 à I0 µc de chlorure de chrome. Ils ont montré, en effet, qu'après une brève incubation de chlorure de chrome marqué au chrome 5I avec du plasma, I00% de la radioactivité se retrouve dans le précipité après addition d'acide trichloracétique au plasma : on peut donc en conclure que tout le chrome se trouve fixé sur les protéines.

Les auteurs obtiennent dans le plasma une première décroissance très rapide qui correspond à une période de 70 à I30 minutes c'est-à-dire que la radioactivité devient moitié de sa valeur initiale en 70 à I30 minutes. Vers le 5ème jour, la décroissance radioactive du plasma devient une exponentielle, correspondant à une période de II jours.

C'est ainsi que la radioactivité plasmatique passe de 50% à 24h. à I0 et I5% le I0ème jour. 25% de la radioactivité est rejetée dans les urines en 5 jours, 0,05 à 0,20% par jour dans les selles. Pour montrer que le chrome n'est pas absorbé par l'intestin, ces auteurs ont fait prendre par

.../...

la bouche du chlorure de chrome ; l'essentiel de la radioactivité est retrouvé dans les selles en trois jours, disent-ils, sans plus de précision.

Il est à noter que le chrome injecté par voie intra-veineuse va lui aussi se fixer sur le foie et la rate du malade.

Un obstacle majeur à l'utilisation de ce marqueur est que le chrome radioactif est difficilement dosable car il est absorbé par le verre.

WALDMANN (46,47) lui, utilise de l'albumine marquée au chrome 5I. Pour lui, la demi-vie de l'albumine ainsi testée est de 4 à 9 jours. Il trouve en 4 jours dans les selles une quantité de radioactivité égale à 0,I et 0,5% de la dose injectée tandis que chez les sujets ayant une fuite protéique, les résultats sont dans les selles de I,2 à 22% de la dose injectée.

Il exprime en fait ses résultats en ml de plasma perdu par jour, par le rapport : $\frac{\text{Cpm des selles par jour}}{\text{Cpm/ml sang ce même jour}}$

Ses valeurs normales sont alors 5,2 et I6,4 cc de plasma perdus dans l'intestin par jour, tandis qu'il trouve chez des patients atteints d'entéropathie exsudative une perte d'albumine par jour équivalente à I80cc et même I000 cc de plasma.

Nous-mêmes avons injecté de la sérum albumine marquée au chrome 5I que nous faisons venir de chez Philipps Duphar en Hollande à 54 malades.

La technique est la suivante : nous injectons par voie intraveineuse 20 à 30 µc de sérum albumine marquée au chrome 5I.

Nous faisons des prélèvements sanguins 5', I0', I5', 24h, 48h, 72h et 96 h après l'injection, recueillis sur héparine.

Nous gardons aussi les urines d'une part, les selles d'autre part pendant quatre jours, par unité de temps de 24 h.

.../...

Les résultats : dans le sang, à la 24ème heure, il reste 30 à 50% de la radioactivité initiale, au 4ème jour, il en reste 7 à 20%. Dans les urines, en 24 heures, 4 à I0% de la radioactivité injectée se trouvent éliminés ; en quatre jours, il y en a I0 à 25%.

Dans les selles, on retrouve par jour, chez les normaux, une quantité de radioactivité inférieure à 0,2% de la quantité injectée. Cette valeur est plus élevée chez les malades atteints de fuites protéiques. Mais exprimer les résultats en pourcentage de la quantité injectée n'a pas grand intérêt. Ce qu'il faut c'est connaître la fuite d'albumine exprimée soit en ml de plasma, soit en grammes d'albumine.

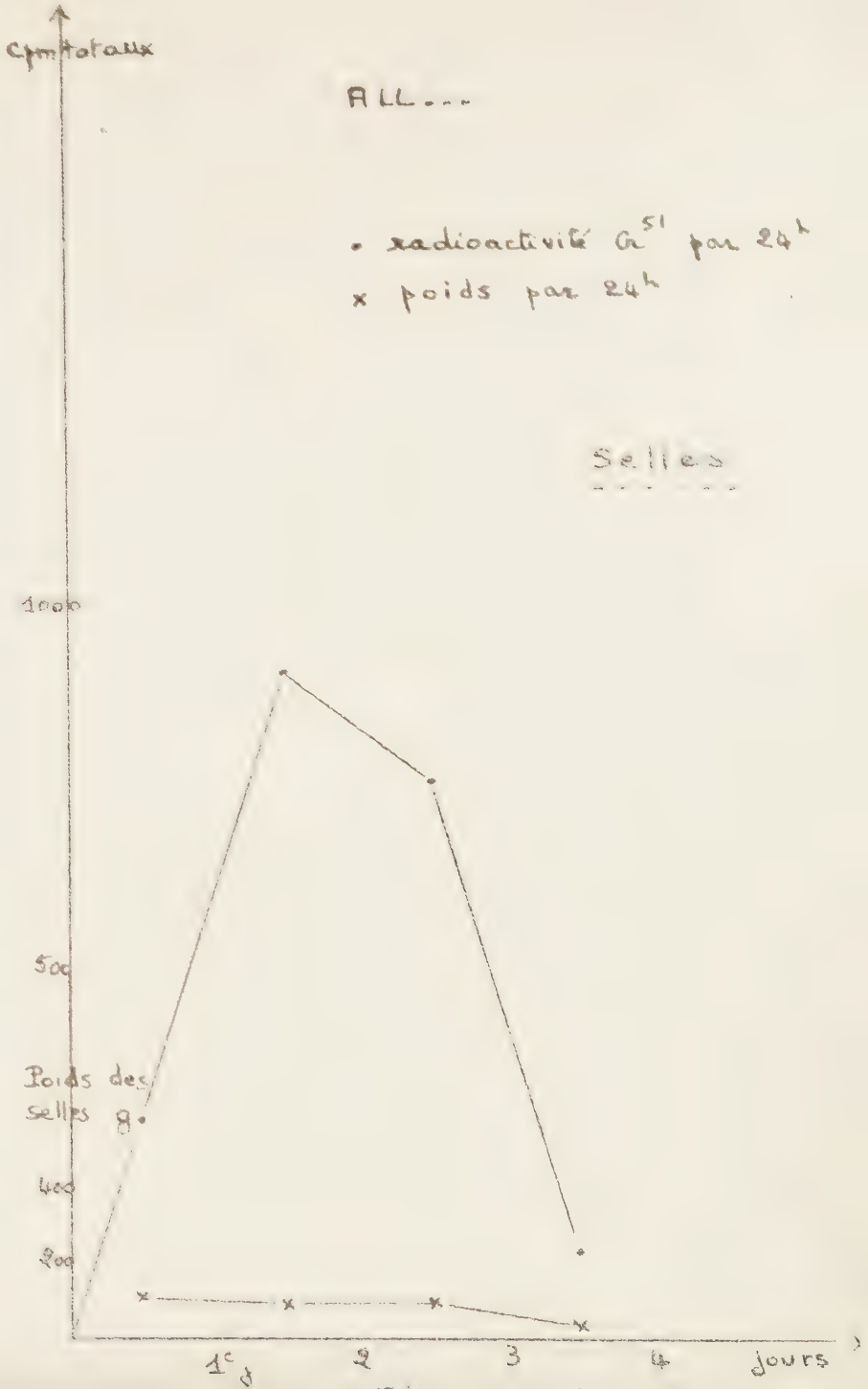
Se présentent alors deux difficultés : a) le dosage de la radioactivité est difficile à faire car l'absorption par le verre est assez importante, ceci explique un certain nombre de résultats curieux que nous avons obtenus dans le suc gastrique et même au cours de ces tests ci, dans les selles : en effet, il arrive que chez un même malade, dont le poids des selles est à peu près constant d'un jour à l'autre, la radioactivité retrouvée subisse de grandes variations (figure 8).

b) le plus souvent, on obtient dans les selles, en coordonnées arithmétiques une courbe croissante de la radioactivité totale jusqu'au deuxième ou troisième jour, puis décroissante les jours suivants. (figure I9).

En principe, on peut penser que chez un malade atteint d'entéropathie exsudative, les fuites protéiques sont constantes, ou à peu près, d'un jour à l'autre. La radioactivité maxima dans les selles devrait donc correspondre au jour où la radioactivité est maxima dans le plasma, c'est-à-dire que la courbe de la radioactivité dans les selles devrait être constamment décroissante, à partir du moment où apparaît de la radioactivité dans les selles ; or dans notre étude, cela se présente rarement ; le

.../...

Cpm totaux
ROB...
• radioactivité par 24h
x poids par 24h
4000
3000
2000
Selles
Poids des selles g
400
200
1000
1j
2
3
4
jours


Cpm totaux
ALL...
• radioactivité Cr51 par 24h
x poids par 24h
Selles
1000
500
Poids des selles g
400
200
1c j
2
3
4
jours

plus souvent la courbe de la radioactivité totale par 24 heures en fonction du temps est croissante jusqu'au deuxième et même parfois le troisième jour avant de commencer à décroître.

Le calcul de WALDMANN, qui suppose que les protéines sanguines perdues dans l'intestin sont retrouvées le jour même ou au plus avec 24 h. de décalage dans les selles est entaché d'erreur.

Pour vérifier cela, nous avons donné per os à des malades du chlorure de chrome en même temps qu'un cachet de carmin, qui est utilisé habituellement pour la mesure du transit intestinal. Le chrome n'étant pas absorbé par l'intestin doit se retrouver intégralement dans les selles.

Nous dosons la radioactivité, en même temps que nous notons la coloration, dans chaque selle émise, en ayant noté l'heure de l'émission et ceci pendant trois jours.

Nous constatons deux choses, La radioactivité totale de chaque selle suit une courbe en fonction du temps : elle commence par croître, atteint un maximum situé entre IO et 20 heures puis décroît, en général très rapidement ; le troisième jour, il y a encore de la radioactivité fécale, mais elle est de l'ordre de I% de la quantité ingérée. Dans les 48 premières heures, l'essentiel de la radioactivité a été rejeté. Or si nous calculons le pourcentage du chrome retrouvé dans les selles en trois jours par rapport au chrome ingéré, nous ne retrouvons pas toujours IOO%.

C'est ainsi que sur 27 malades testés de cette manière, nous retrouvons les valeurs suivantes :

	+ de IOO% Qi	90% à IOO%	80% à 90%	- de 80%
Nbre de cas	7	9	3	8

.../...

Nous sommes obligés de constater que sur 27 malades, il y en a tout de même huit qui rejettent moins de 80% de la radioactivité ingérée. Sur ces huit malades, trois seulement étaient constipés, l'un avait eu six selles en douze jours, l'autre cinq selles en neuf jours et le troisième cinq selles en huit jours ; la radioactivité a été alors calculée sur la totalité de ces selles c'est-à-dire sur douze jours pour le premier, sur neuf jours pour le second, sur huit jours pour le troisième ; malgré cela nous ne retrouvons chez ces sujets que 47,5 et 42,4% de la dose ingérée. Un malade avait eu douze selles en six jours ; il rejetait, malgré cela, 3I% seulement de la dose ingérée et ce en six jours.

Les quatre autres malades avaient de la diarrhée : l'un d'eux avait même eu I3 selles en deux jours, ce qui correspondait à I900 grammes de selles par jour ; malgré cela, on ne retrouve que 57,6% de la radioactivité ingérée. Les trois autres sujets étudiés avaient entre six et douze selles en trois jours.

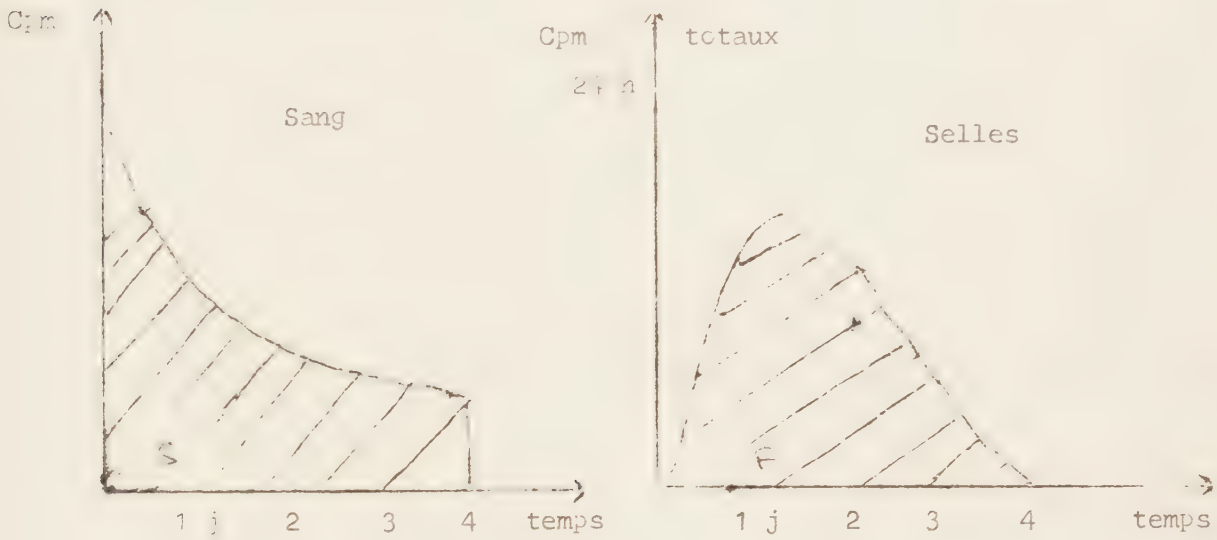
Quant à ceux qui rejettent 90% et plus de la quantité de chrome ingérée, ils avaient entre huit et douze selles en trois jours. Il y a de plus sept malades, qui excrètent plus de radioactivité qu'ils n'en ont ingérée ; ils avaient eux aussi, huit à douze selles en trois jours ; ceci provient du fait qu'il est difficile de doser du radiochrome.

- La selle qui a la radioactivité maxima ne correspond pas toujours à celle qui a la plus intense coloration dûe au carmin. De plus, macroscopiquement, nous ne voyons du carmin que dans trois ou quatre selles au plus. Le transit de l'albumine au chrome n'est donc pas le même que celui du carmin. Il est donc impossible de savoir à quelle époque a eu lieu la fuite des protéines marquées qu'on retrouve dans les selles. C'est pourquoi, pour la détermination des fuites protéiques dans l'intestin par l'albumine marquée au chrome 5I nous avions imaginé un calcul qui est entaché d'erreur, tout comme le calcul de WALDMANN, mais nous semblait-il à une moins grande échelle.

.../...

Nous tracions la courbe de radioactivité sanguine exprimée en Cpm/ml en fonction du temps, en coordonnées arithmétiques.

Nous tracions la courbe de radioactivité fécale en fonction du temps toujours en coordonnées arithmétiques.



Nous calculions l'aire comprise entre la courbe sanguine et les axes de coordonnées entre les temps 0 et 4 jours, c'est-à-dire l'aire hachurée S.

De même nous calculions l'aire hachurée F, comprise entre la courbe de radioactivité fécale et les axes de coordonnées entre le temps 0 et 4 jours, si la radioactivité commençait à croître dès le premier jour, sinon nous prenions pour intervalle de temps, le temps pendant lequel nous trouvions une radioactivité fécale.

Nous divisions alors ces deux aires l'une par l'autre c'est-à-dire que nous faisions le rapport F/S. Nous obtenions ainsi l'équivalent en protéines d'une quantité de plasma rejetée dans les selles en quatre jours. Connaissant le poids des selles durant ces quatre jours, nous déterminions la quantité de plasma rejetée en moyenne par jour.

Voici les résultats que nous obtenons pour chacune des maladies étudiées. :

Témoins	Crohn	diarrhée	gastropathie	malabsorption	pancréatite
7,7	8,2	I6	I9,2	I2	8
3,0	63,8	50	20,6		I2
3,0		8I,5	I6,2		
I,9		7,0	46,3		
4,7		I7,2			
[illegible],2		8,8			
3,7		2I,2			
I,7					
2,2					
5,0					
6,6					
Moyenne					
4,0		28,8	25,6		

Nous voyons que notre méthode de calcul, si elle n'est pas exacte, est assez significative pour séparer les témoins des autres sujets. Elle a l'avantage, lorsque les résultats, comme cela se produit parfois, sont très variables d'un jour à l'autre, d'aplanir la courbe et de permettre de mieux tirer une conclusion des résultats. En effet, par la méthode de calcul de WALDMANN, nos valeurs normales montaient jusqu'à une équivalence de 30 à 40 cm^3 de plasma rejetés par jour.

Or, un sujet comme Plai... donnait sur trois jours :

Ier jour 2,9 cc de plasma.
2ème " II5 cc "
3ème " 57 cc "

Qu'en conclure ? Par notre méthode de calcul, nous trouvons l'équivalent en radioactivité de II,3 cc de plasma excrétés par jour. Ce chiffre est anormal. En effet, ce malade avait une diarrhée, une pancréatite chronique et

.../...

une maldigestion.

Toutes les méthodes que nous venons d'exposer sont donc entachées d'erreur. Quelle est la moins mauvaise ? c'est peut être finalement celle qui utilise la sérum albumine marquée à l'iode car il y a déjà, avant toute erreur dûe à la physiologie, de grandes variations parfois dans le dosage de la radioactivité même du chrome à cause de son absorption par le verre.

Comme nous venons de le voir, un taux de dégradation de l'albumine augmenté peut provenir d'une fuite anormale de cette albumine dans l'estomac ou au niveau de l'intestin.

Il pourrait être aussi le résultat chez certains cirrhotiques d'une fuite de l'albumine vers l'ascite à condition que les deux flux d'albumine entre les deux compartiments vasculaire et ascitique ne soient pas égaux, celui allant du plasma vers l'ascite étant plus élevé.

C'est ce que nous allons étudiér :

.../...

C) ETUDE DES FLUX DE PROTEINES ENTRE LES DEUX COMPARTIMENTS VASCULAIRE ET ASCITIQUE.

L'étude des échanges de l'albumine entre plasma et ascite chez les cirrhotiques, n'a intéressé qu'un petit nombre de chercheurs.

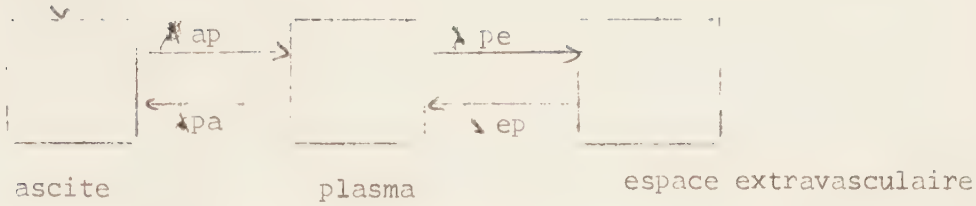
SELLERS et KATZ ont étudié la distribution de l'albumine chez le rat néphrotique : ils avaient provoqué une ascite chez ces rats par une injection intraveineuse d'aminonucléoside de pyromycine ; ils étudiaient la répartition de l'albumine 7 à IO jours plus tard lorsque les rats étaient en protéinurie, hypoalbuminémie et ascitiques.

Après une injection intraveineuse de sérum albumine marquée à l'iode I3I, les échanges entre compartiment vasculaire et ascite sont lents, cependant l'activité spécifique de l'ascite dépasse celle du plasma et reste jusqu'à sept fois plus grande durant les 96 heures de l'expérimentation. Ceci ne peut s'expliquer que si la dégradation de l'albumine a lieu uniquement sur le compartiment vasculaire. L'albumine ascitique ne représente en fait que IO% à peine de l'albumine totale chez des animaux ayant 20 ml d'ascite.

BERSON et YALLOW en I953 ont essayé d'analyser la cinétique de l'albumine après injection d'albumine marquée à l'iode I3I dans le compartiment ascitique. L'étude est faite chez un cirrhotique ascitique sans protéinurie.

Les auteurs supposent que l'on a ici unsystème caténaire à trois compartiments, c'est-à-dire tout se passe selon le schéma suivant :

.../...

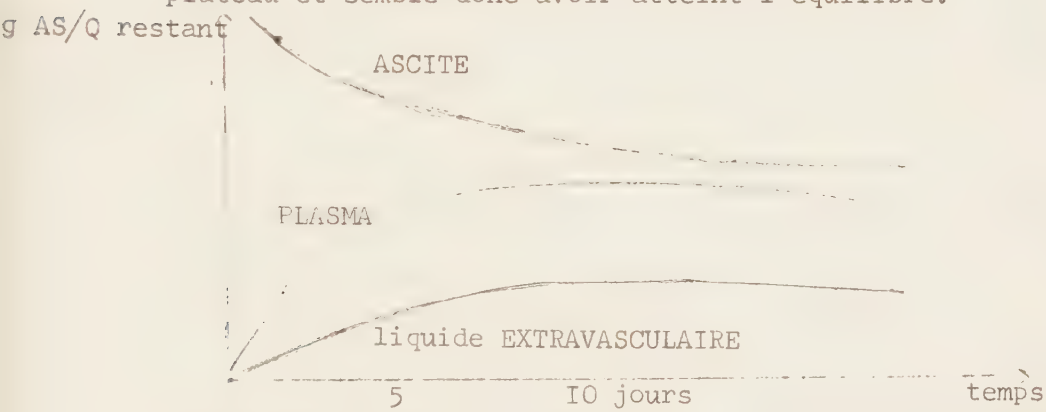


Les auteurs établissent les équations donnant la radioactivité dans chacun des compartiments ; ce sont :

pour l'ascite $A = Aeq + C_1 \; e^{-\lambda_1 t} + C_2 \; e^{-\lambda_2 t}$

pour le plasma $P = Peq - (K_1 + C_1)e^{-\lambda_1 t} - (K_2 + C_2)e^{-\lambda_2 t}$

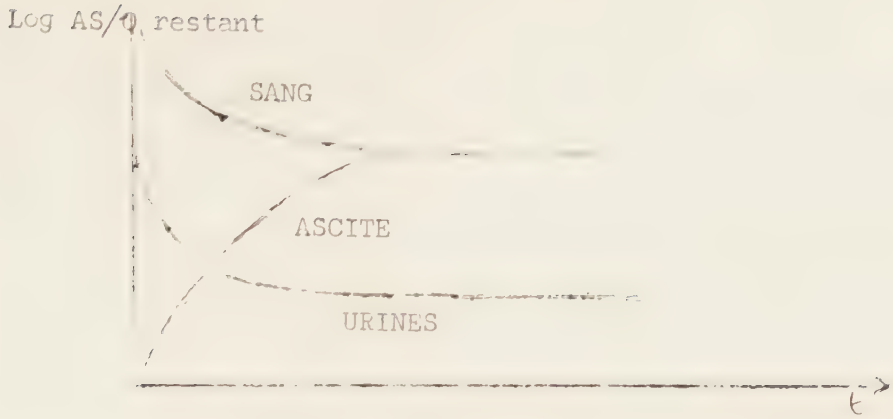
pour le compartiment extravasculaire $E = Eeq + K_1 e^{-\lambda_1 t} + K_2 \; e^{-\lambda_2 t}$
où λ_1, λ_2, K_I, K_2, C_1, et C_2 sont calculés à l'aide de λap, λpa, λep, λpe (APE)eq
Expérimentalement, ils constatent que même après 22 jours, l'activité spécifique de l'ascite est supérieure à celle du plasma, qui elle présente un plateau et semble donc avoir atteint l'équilibre.



Après une injection intraveineuse, les auteurs obtiennent en coordonnées semi-logarithmiques une courbe d'excrétion urinaire de la radioactivité, exprimée en pourcentage de la quantité retenue dans le corps, parallèle à la courbe de la radioactivité plasmatique exprimée elle aussi par rapport à la quantité retenue dans le corps, le temps étant porté en abscisse.

La courbe donnant la radioactivité de l'ascite, toujours en coordonnées semi-logarithmiques, exprimée aussi par rapport à la quantité d'iode I3I retenu dans le corps, croit, puis rejoint et se confond avec la courbe d'activité plasmatique, vers le neuvième jour, comme le montre la figure suivante :

.../...



On peut en conclure que la dégradation de l'albumine se fait dans le plasma uniquement, ou bien dans un secteur extravasculaire s'échangeant rapidement avec le plasma.

On ne peut déterminer expérimentalement, à l'aide des équations mathématiques, les taux d'échange entre les différents compartiments que si les conditions d'état stable imposées par la théorie sont respectées, en particulier que le volume d'ascite, le volume sanguin, les concentrations en albumine de l'ascite et du plasma sont constants.

Plus récemment en 1966, DYKES a étudié les mouvements de l'albumine du plasma vers l'ascite et inversement en injectant de l'albumine marquée à l'iode dans l'un ou l'autre compartiment. IL constate qu'après une injection intraveineuse de sérum albumine marquée à l'iode I3I, il faut attendre au moins une demi-heure avant de voir l'albumine radioactive apparaître dans l'ascite ; qu'après une injection intrapéritonéale d'albumine marquée, il faut au moins une heure pour que la radioactivité apparaisse dans le plasma ; la différence entre les taux de transfert du plasma vers l'ascite et de l'ascite vers le plasma est significative, dit-il. Le taux auquel l'albumine quitte l'ascite étant tellement plus grand que celui auquel elle arrive dans le plasma, DYKES en conclut à l'existence d'un compartiment, autre que le plasma, dans lequel va une partie de l'albumine qui quitte le compartiment ascitique, ceci par un phénomène de simple diffusion.

.../...

Nous-mêmes avons réalisé les deux types d'expérience. Chez 9 malades, nous avons injecté de la sérum albumine marquée à l'iode I3I dans le compartiment ascitique. Nous prélevions alors du liquide d'ascite, du sang sur héparine et les urines de la manière suivante :

l'ascite : les prélèvements étaient faits IO', I5', 20', 6h, 9h, I2h, 24h, 48h,..... après l'injection.
Le sang : 3 h. (pas toujours), 6h, 9h, I2h, 24h, 48h.... après l'injection.
Les urines étaient recueillies en totalité par unité de temps de 24h. à partir de l'instant de l'injection d'albumine.

Cette étude se prolongeait sur seize jours lorsque cela était possible, le plus souvent nous étions obligés de cesser les prélèvements vers le dixième ou le douzième jour. En effet, il était nécessaire, pour que l'étude soit valable, que le malade soit en état stable, c'est-à-dire que son volume d'ascite, son volume sanguin, ses concentrations en albumine du sang et de l'ascite soient constantes pendant la durée totale de l'examen, conditions difficiles à réaliser sans mettre le malade en danger lorsqu'il avait un volume d'ascite très important, supérieur à IO litres, ou bien l'ascite diminuait d'elle-même sans traitement, lorsqu'elle était d'un faible volume, trois à quatre litres seulement.

Les mêmes conditions devaient être remplies lorsque nous avons fait, chez six malades atteints de cirrhose, une injection intraveineuse de sérum albumine marquée à l'iode I3I.

Les prélèvements étaient faits selon le protocole suivant :

pour le sang : IO', I5', 20', 3h, 9h, I2h, 24h, 48h..... après l'injection d'albumine.
pour l'ascite : 3h, 9h, I2h, 24h, 48h..... après l'injection.
les urines étaient recueillies en totalité par unité de temps de 24h.

.../...

L'expérience durait I6 jours lorsque cela était possible, comme pour l'étude précédente.

Nous vérifions que le volume d'ascite ne variait pas tout au long de l'expérimentation ; pour cela nous contrôlions que le poids du malade restait constant et que son tour de ventre au niveau de l'ombilic, mesuré chaque jour restait identique à lui-même.

Dans les deux types d'étude, les dosages de protéines et d'albumine par la méthode au biuret à l'aide d'un autoanalyseur Technicon étaient pratiquées sur chacun des prélèvements d'ascite et de sang.

Nous avons tracé, en coordonnées arithmétiques et en coordonnées semi-logarithmiques les courbes donnant l'activité spécifique de l'ascite d'une part et du sang d'autre part en fonction du temps (figures 20 à 23). Nous avons tracé, aussi, en coordonnées arithmétiques, les courbes donnant la radioactivité de l'ascite et du sang en pourcentage de la radioactivité injectée, compte tenu de la quantité rejetée dans les urines, c'est-à-dire en pourcentage de la radioactivité retenue dans le corps, en fonction du temps (figure 24).

Les courbes sont très différentes selon les deux modes d'injection.

I) <u>Injection dans le sang</u>. Nous constatons une décroissance rapide de la radioactivité du compartiment vasculaire puisque 24 h. après l'injection il n'y a plus que 50% environ de la quantité injectée dans le sang ; cette valeur est moins élevée que chez les sujets normaux où nous avions à 24h environ 60% de la radioactivité injectée.

Nous voyons une montée assez rapide de la radioactivité du liquide d'ascite puisque 48 heures après l'injection l'activité spécifique de l'ascite est la même que celle du plasma ; puis celle du liquide d'ascite continue à croître légèrement avant de décroître d'une manière parallèle à celle

.../...

FLA...

x Sang

. Ascite

Injection intraveineuse

de SRI

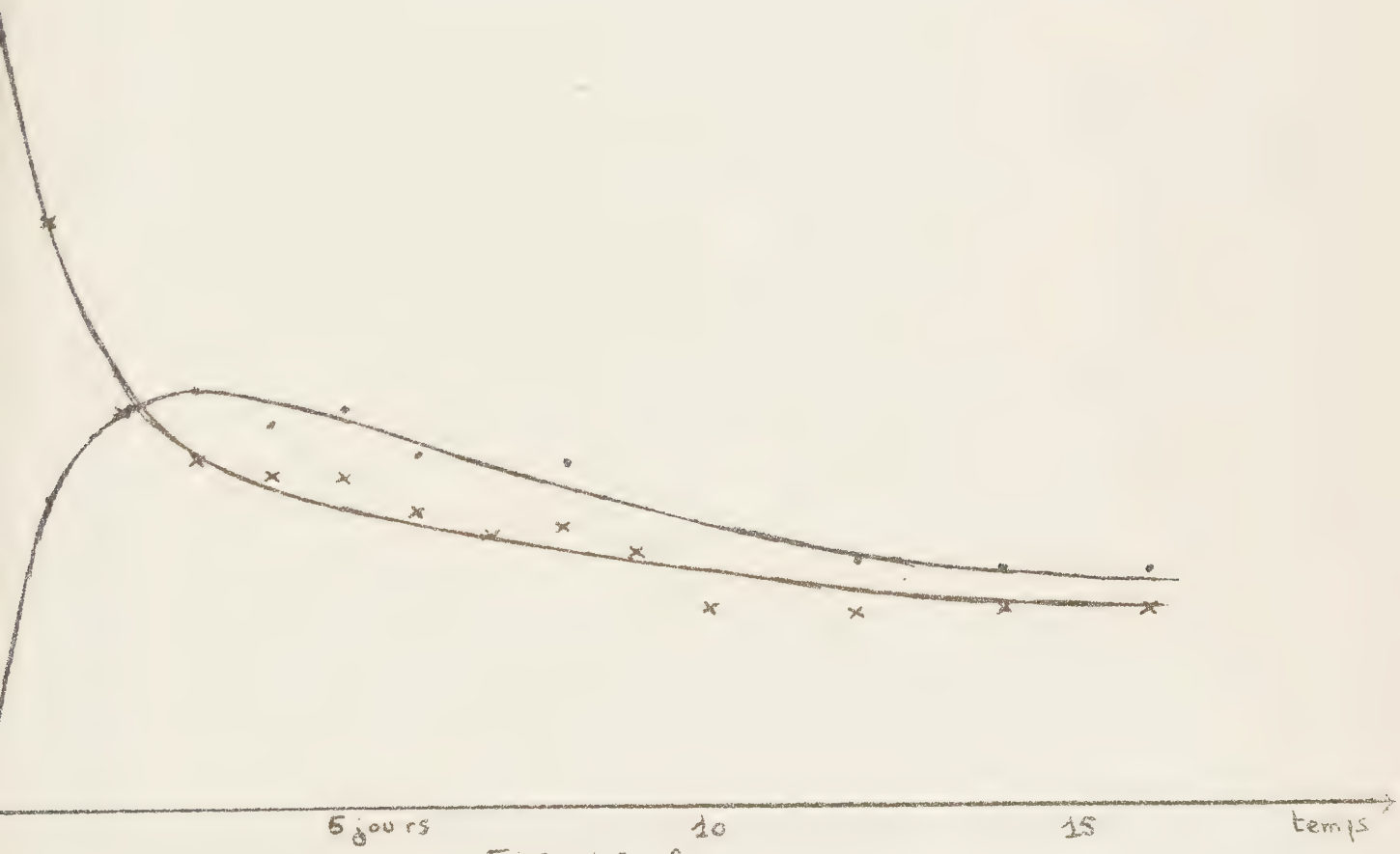


Figure 20

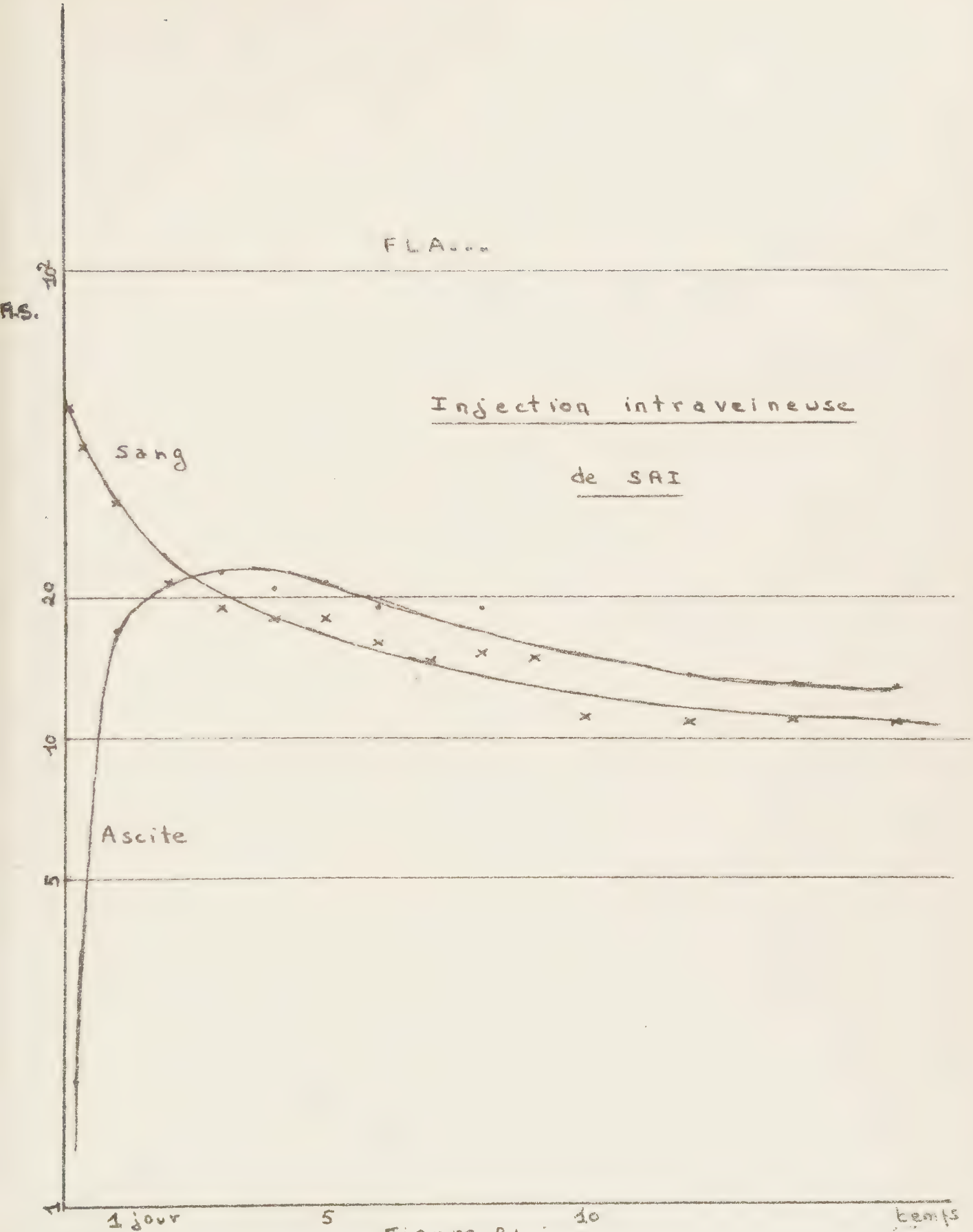

F.L.A...
A.S.
10^2
Injection intraveineuse
de SAI
Sang
20
10
Ascite
5
1
1 jour
5
10
temps

Figure 21

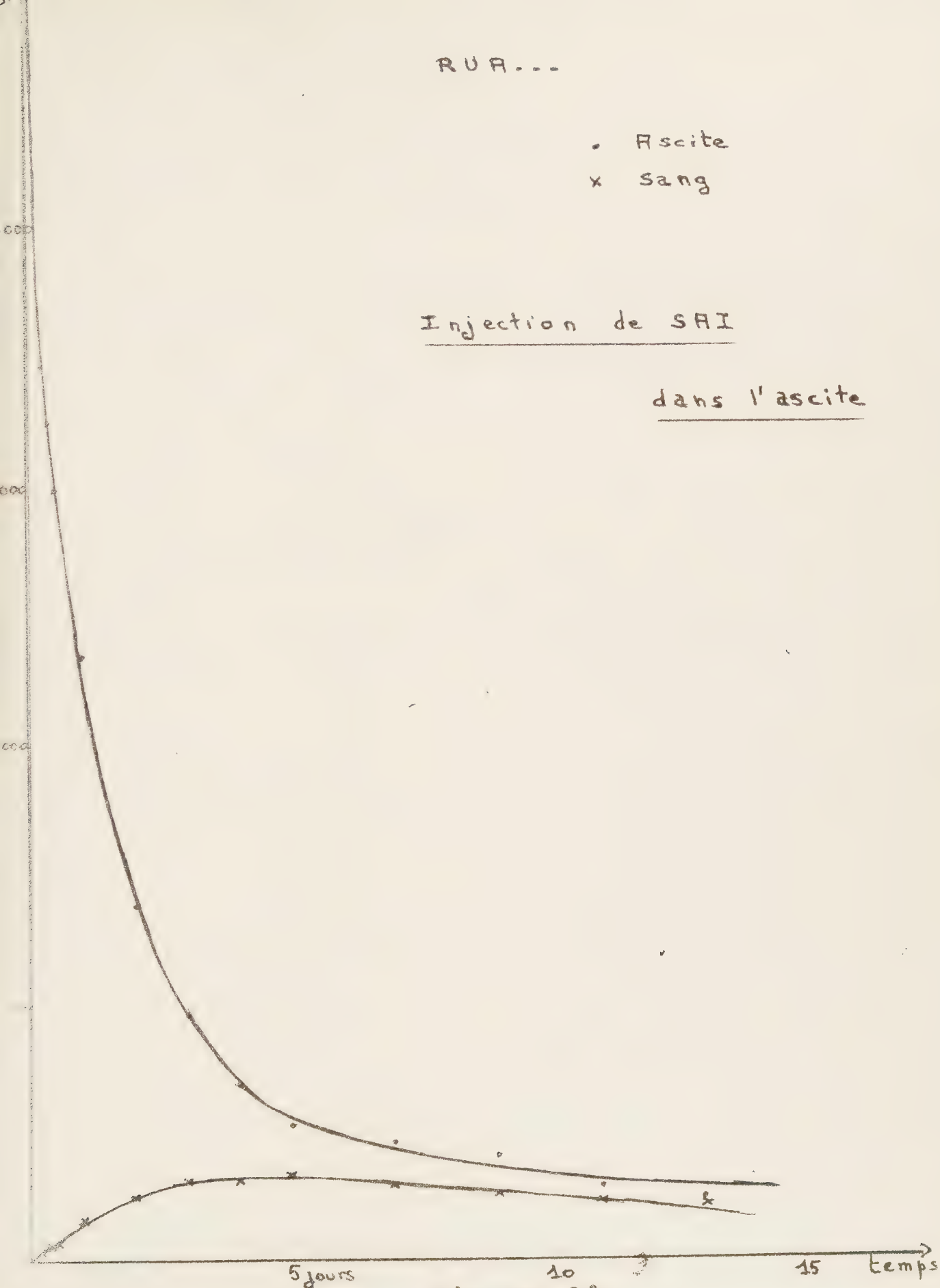

RUA...
. Ascite
x Sang
Injection de SAI
dans l'ascite
5 jours
10
15
temps

Figure 22

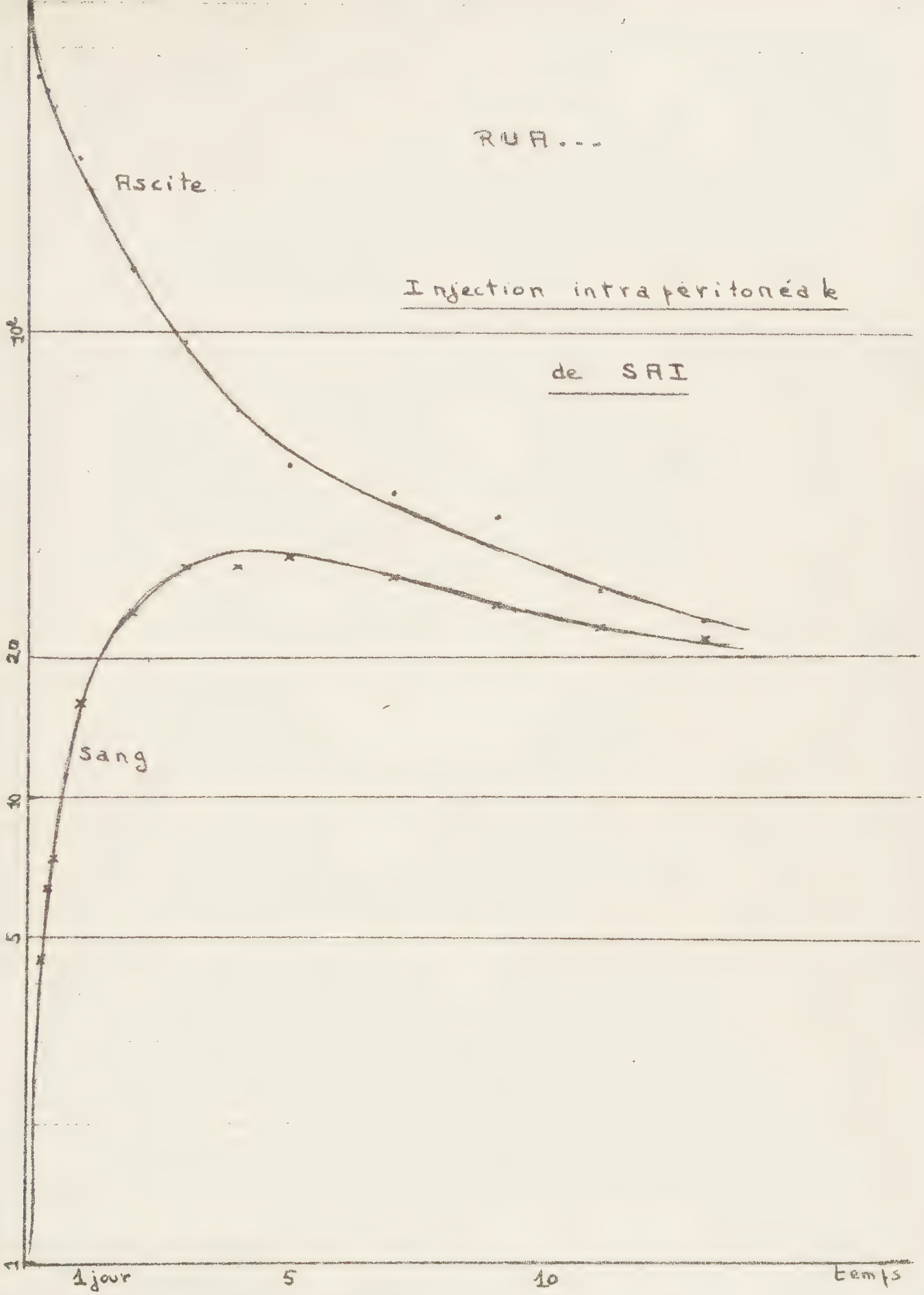

RUA...
Ascite
Injection intrapéritonéale
de SAI
Sang
100
20
10
5
1
1 jour
5
10
temps

Figure 23

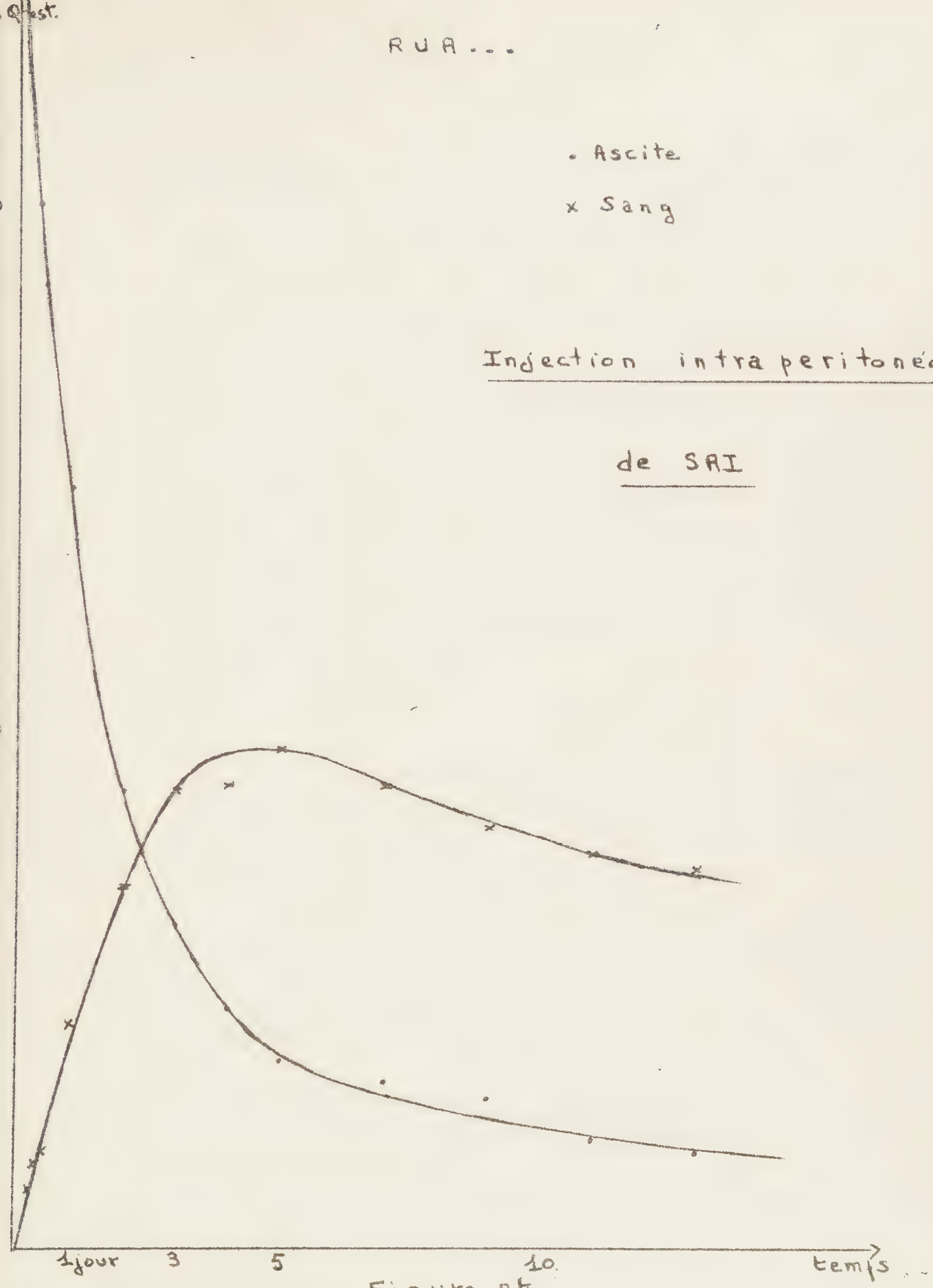

Qtest.
RUA...
• Ascite
× Sang
Injection intra peritonéale
de SRI
1jour
3
5
10
temps

Figure 25

du plasma, tout en restant légèrement supérieure ; chez d'autres, les deux courbes se rejoignent à 72h et restent confondues pendant toute la durée de la décroissance ; nous obtenons donc le même genre de courbes que BERSON et YALLOW.

2) Injection dans l'ascite : nous observons une décroissance de la radioactivité du liquide d'ascite, variable d'un malade à l'autre puisque nous obtenons au troisième jour des taux allant de 27 à 70% de la quantité injectée. Il est à noter que ce pourcentage obtenu est fonction de la quantité d'ascite présente : en effet le malade qui n'a plus dans son liquide d'ascite que 27% de la radioactivité présente au troisième jour n'avait que 4 litres d'ascite, alors que les malades qui avaient encore 50% de la radioactivité dans leur ascite avait un volume ascitique de 8 à 9 litres et ceux qui avaient retenu dans leur ascite 65 à 70% de la radioactivité non éliminée dans les urines, avaient une ascite dont le volume se situait entre I4 et I7 litres.

Nous avons porté sur du papier millimétrique en ordonnées la quantité de radioactivité globale contenue dans l'ascite en pourcentage de la quantité retenue dans le corps et le volume d'ascite en abscisse afin de voir s'il y avait une relation véritable (figure 26).

Bien que l'alignement des points ne soit pas parfait, il semble cependant que la quantité de radioactivité retenue dans l'ascite au troisième jour soit proportionnelle au volume de cette ascite. Deux hypothèses sont possibles pour expliquer ce phénomène.

- Soit la perméabilité entre les deux compartiments ascitique et vasculaire diminue d'autant plus qur l'ascite augmente.

- Soit, ce qui est plus vraisemblable, ce phénomène est dû au fait que la

.../....

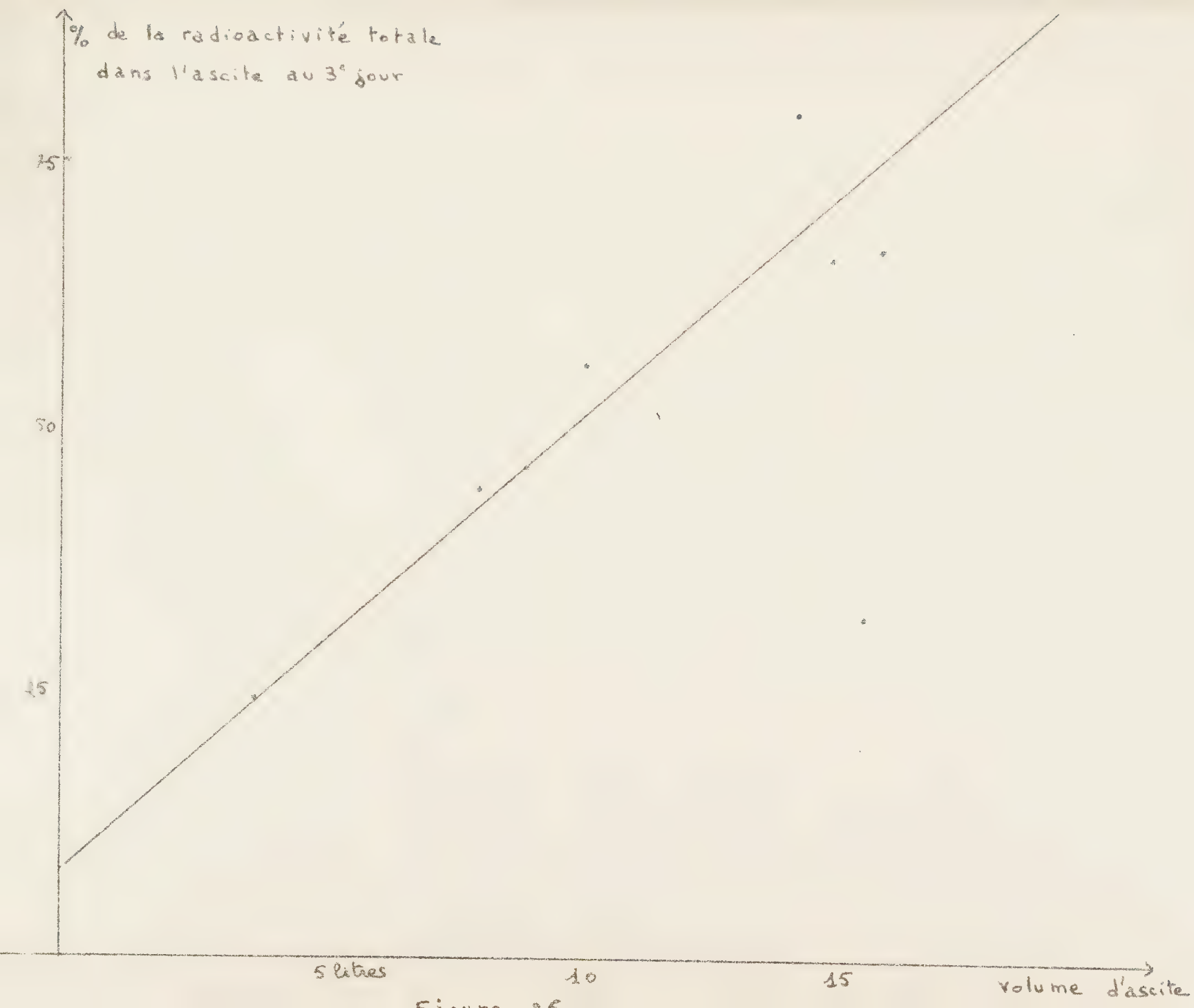

% de la radioactivité totale
dans l'ascite au 3e jour
75
50
25
5 litres
10
15
volume d'ascite

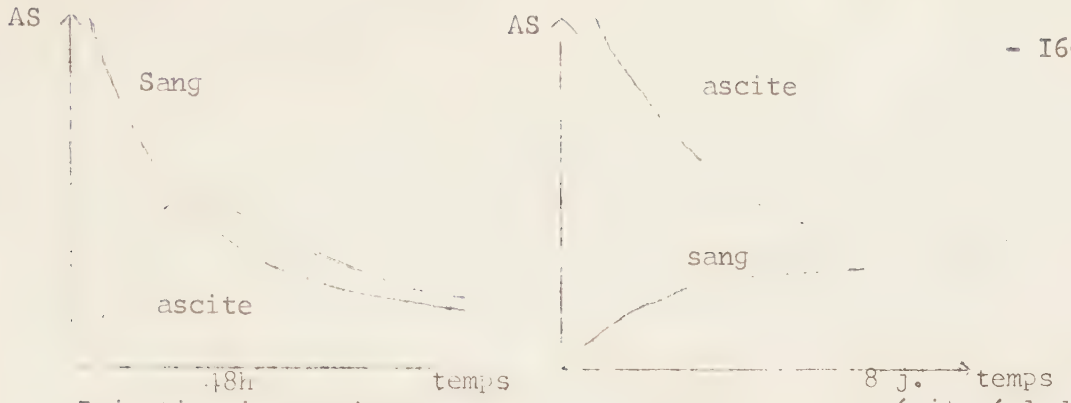
Figure 26

quantité d'albumine contenue dans l'ascite représente un pourcentage du pool total de l'albumine d'autant plus important que le volume de l'ascite est plus grand. En effet, si l'albumine ascitique représente 2 à 5% du pool total de l'albumine, la radioactivité quittera la cavité péritonéale assez rapidement puisque l'équilibre sera atteint lorsque l'activité spécifique sera la même dans les trois compartiments vasculaire, extravasculaire et ascitique, c'est-à-dire lorsqu'il ne restera plus que 2 à 5% de la radioactivité globale du corps dans la cavité péritonéale. Au contraire, si l'albumine ascitique représente 30% du pool total de l'albumine, l'équilibre sera atteint lorsqu'il restera encore 30% de la radioactivité totale du corps dans l'espace ascitique. On peut donc penser que dans le dernier cas la radioactivité quittera moins vite l'ascite que dans le premier cas.

C'est ainsi que la radioactivité globale du sang exprimée en pourcentage de la quantité présente dans le corps croit lentement mais que dans certains cas elle devient supérieure à celle contenue dans l'ascite ; en fait, les concentrations en albumine de ces deux compartiments étant très différentes, il est nécessaire de comparer les activités spécifiques. L'activité spécifique du plasma croit très lentement et semble atteindre un plateau puis redécroit en restant toujours inférieure à celle de l'ascite.

On peut expliquer mathématiquement les deux aspects différents des courbes d'activité spécifique du sang et de l'ascite après injection intraveineuse ou intrapéritonéale de sérum albumine marquée à l'iode I3I. Rappelons sur les schémas suivants les courbes que nous avons obtenues en coordonnées aritmétiques.

.../...



Injection intraveineuse de S.A.I. I Injection intrapéritonéalede S.A.I. II

Ces deux schémas I et II correspondent en fait au même système de compartiments bien qu'apparemment, nous ayons ici deux théories différentes.

Le schéma II correspond au x courbes que l'on obtient dans un système mamillaire à trois compartiments, car il ne faut pas oublier le compartiment extravasculaire, autre que la cavité péritonéale. Ce système se représente de la manière suivante :

Le compartiment I est le compartiment vasculaire dans lequel se fait l'injection. La dégradation se fait uniquement sur ce compartiment.

Le sang s'échange d'une part avec le compartiment 2 qui représente l'ascite et le compartiment 3 qui est l'espace extravasculaire. Ce système ne se réduit à trois espaces que si la courbe de l'activité de l'élément radioactif dans l'espace numéro I est la somme de trois exponentielles ; si en fait, cette courbe est la somme de n exponentielles c'est que le système comporte n compartiments différents.

Le schéma II représente bien les courbes obtenues lorsque l'on

.../...

étudie la variation de la concentration d'un traceur injecté dans un compartiment d'un système caténaire à plusieurs compartiments, le nombre de ces derniers étant déterminé par le nombre d'exponentielles dont la somme donne la courbe d'activité du traceur dans le compartiment d'injection. Ce système se représente ainsi :

Ici le compartiment I est l'ascite, le 2 est le plasma sur lequel se fait d'ailleurs la dégradation, le 3 l'espace extravasculaire, ceci si la courbe d'activité de l'espace I est la somme de trois exponentielles ; si cette courbe est la somme de n esponentielles c'est qu'en fait il y a n espaces dans lesquels se répartit le traceur.

Ces deux schémas sont absolument identiques quant à la disposition relative des trois espaces : vasculaire, extravasculaire et ascitique, la dégradation se fais.ant d'ailleurs uniquement sur un seul et même compartiment dans les deux cas.

Pour vérifier que trois espaces étaient présents chez les ascitiques, nous avons décomposé, à l'aide du programme de VALLEE permettant de faire les calculs avec un ordinateur I.B.M. de la série 360, les courbes d'activité spécifique du sang ou de l'ascite selon que l'injection de l'albumine radioactive avait été faite dans l'espace vasculaire ou ascitique et cherché si elles étaient bien la somme de trois exponentielles.

a) <u>Après injection intraveineuse.</u> Nous avions vu précédemment que dans

.../...

95% des cas, chez les normaux, la décomposition de la courbe d'activité spécifique plasmatique conduisait à deux exponentielles, l'exponentielle la plus longue correspondant à une période de IO à I4 jours. Les 5% des cas restants montraient une ou trois exponentielles.

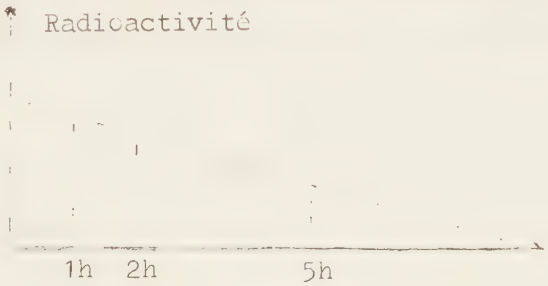
Chez les ascitiques, nous trouvons toujours trois exponentielles, la plus lente correspondant à une période de I2 à I5 jours. Ceci est assez en accord avec les schémas indiqués précédemment.

b) Après injection dans la cavité péritonéale, nous avons deux sortes de résultats correspondants à deux techniques de prélèvement différentes : la première technique, selon laquelle les prélèvements sont faits durant les six premières heures, étudie la phase initiale du phénomène, la deuxième, les prélèvements étant faits durant la période de temps qui s'étend de trois heures à quinze jours après l'injection, en étudie la phase prolongée.

I) Chez I8 malades, nous avons fait une injection intra-péritonéale de IO microcuries d'albumine marquée à l'iode I3I, puis nous avons fait des prélèvements d'ascite très rapprochés aux temps suivants : IO', 20', 30', Ih, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, arrêtant l'étude 6 heures après l'injection.

Ceci nous permettait d'ailleurs de déterminer le volume d'ascite : nous portions en effet sur du papier semi-logarithmique la radioactivité du liquide d'ascite en fonction du temps. les points correspondant aux derniers prélèvements de 2h à 6h, parfois même de 30' à 6h, s'alignant sur un tel papier : l'extrapolation de la droite au temps O nous donnait la radioactivité Ro de l'unité de volume au temps O de l'injection, il nous suffisait de diviser la quantité de radioactivité injectée Qi par cette valeur Ro

Pour obtenir les valeurs d'ascite



La décomposition de ces courbes d'activité ascitique par la méthode de VALLEE nous donne les résultats suivants :

I) Dans 66% des cas, c'est-à-dire dans I2 cas, nous obtenons deux exponentielles.

Le tableau suivant indique, pour chacun des malades, la période correspondant à chacune des exponentielles.

Nom	T I/2 Iere exponen. minutes	T I/2 2ème exponen. ~~minutes~~ heures
RAI...	4	I6
GUI...	4,9	30,7
LEM...	9	I4,7
PIN...	8,4	I6,7
LAD...	3	29,3
PET...	I8	45,9
GIO...	3,4	29,I
GIC...	9,9	I3,6
ANS...	8,5	50
PIN...	8	28,6
DAL...	26,4	5
RAI...	2,6	I9,2

Il apparaît donc une première exponentielle dont la période moyenne est de 7,2 minutes (les valeurs extrêmes étant de 2,6 et de I8 minutes), une deuxième exponentielle dont la période moyenne est de 24,9 heures (les valeurs extrêmes étant de 5 et 50 heures).

Ceci peut s'interpréter de la manière suivante : la première exponentielle correspond au simple mélange de l'albumine radioactive dans la cavité péritonéale.

La deuxième exponentielle correspond à la fuite de l'albumine

.../...

de la cavité péritonéale vers un autre compartiment qui serait le compartiment vasculaire.

2) Dans 28% des cas, c'est-à-dire dans 5 cas. nous obtenons trois exponentielles .

Le tableau suivant indique les périodes correspondants aux différentes exponentielles obtenues.

Nom	T I/2 Ière exponentielle minutes	T I/2 2ème exponentielle minutes	T I/2 3ème exponen. heures
TAR...	4	3I,8	76,5
PIN...	I,7	I7,3	59,5
PIN...	I	25	II,3
RAI...	6	34,7	56,7
DAL...	4	28	36,8

Il apparaît ici une première exponentielle correspondant à une période moyenne de 3,3 minutes (I à 6 minutes), une deuxième exponentielle correspondant à une période de 27,3 minutes (I7,3 à 34,7 minutes).

On peut penser que ces deux exponentielles, correspondants à des périodes du même ordre de grandeur que la première période des cas expliqués précédemment, indiquent simplement que l'albumine radioactive se répartit d'une façon homogène dans la cavité péritonéale. Le fait que la décomposition de la courbe de radioactivité montre une ou deux exponentielles pour traduire le phénomène de mélange de la radioactivité dans l'espace ascitique ne serait dû qu'à l'imprécision des mesures, au fait que les premiers points se disposent plus ou moins selon une courbe régulière lorsqu'on porte sur du papier millimétré les valeurs des activités spécifiques de l'ascite en fonction du temps.

.../...

La troisième exponentielle correspond à une période moyenne de 20 heures (II,3 à 76,5 heures) et représente donc le même phénomène que la deuxième exponentielle des cas expliqués plus haut c'est-à-dire la fuite de l'albumine de la cavité péritonéale vers le compartiment vascula

3) Enfin, chez une malade, la courbe d'activité de l'ascite sur une période de six heures se réduit à uneseule exponentielle, la période correspondante est de 20 heures ; il faut signaler que, chez cette malade, l'activité spécifique de l'ascite avait peu varié durant ces six heures.

II) Chez les autres malades, nous avons appliqué la technique indiquée au début de ce chapitre c'est-à-dire en faisant des prélèvements d'ascite, de sang et d'urines jusqu'à I5 jours après l'injection. Après la décomposition de la courbe d'activité spécifique du liquide d'ascite, nous obtenons les résultats suivants :

Pour 2 malades sur 6, nous obtenons trois exponentielles. Les prélèvements d'ascite avaient été faits IO', 20', 6h, 9h, I2h, 24h, 48h, 72h.... après l'injection intrapéritonéale d'albumine.

Les périodes correspondantes sont en moyenne respectivement de IIO minutes, 22,3 heures et 7,4 jours.

Pour deux malades sur six, nous obtenons deux exponentielles, le prèlèvement d'ascite le plus précoce ayant été fait ici seulement trois heures après l'injection;, les périodes sont alors enmoyenne de 4,8 heures et 5 jours.

Enfin pour les deux derniers malades, nous obtenons une seule exponentielle, les prélèvements d'ascite ayant été faits IO', 20', 6h, I2h, 24h, 48h..... après l'injection d'albumine radio-active. La période est alors de 5,2 jours en moyenne. Ces deux malades étaient en très mauvais état avec I5 et I6 litres d'ascite, ce qui expliquerait peut être le fait qu'il n'y ait qu'une seule exponentielle.

.../...

Si nous ne considérons que les quatre premiers cas, nous obtenons des résultats en concordance avec ceux obtenus précédemment, à savoir que lorsque l'on a, en même temps, des prélèvements précoces : IO', 20', 30' après l'injection, plus tardifs 6h, 9h après l'injection, et très tardifs : plusieurs jours, les courbes d'activité spécifique se décomposent en trois exponentielles, chacune d'elles correspondant à un des groupes de prélèvements. S'il manque un groupe de prélèvements, par exemple les points les plus précoces, les courbes ne sont plus formées que de deux exponentielles. Le fait que les périodes ne sont pas les mêmes dans les deux séries d'expérimentation (ici les périodes correspondant aux deux premières exponentielles sont de IIO minutes et 22,3 heures dans deux cas, 4,8 heures dans les deux autres cas alors qu'elles étaient de 7,2 minutes et 24,9 heures dans la première expérimentation) vient probablement de ce que, dans un cas, le calcul repose sur cinq ou six points, alors que dans l'autre cas, il ne repose que sur deux ou trois points.

Le calcul de ces périodes montre que le renouvellement de l'albumine dans l'ascite est rapide.

DYKES (IO), d'après ses propres résultats, pense que le taux auquel l'albumine est réabsorbée de l'ascite est lié à la concentration de l'albumine dans l'ascite. COURTILE et STEINBECK en I95I avaient déjà montré qu'il y avait une relation similaire lors de l'absorption de l'albumine bovine cristalline à partir d'une cavité péritonéale de rats.

Nous avons calculé les taux de transfert de l'albumine du compartiment I ascitique vers le compartiment 2 vasculaire et le taux de transfert de l'albumine de 2 vers I, en supposant que nous avions un système caténaire tel que nous l'avons décrit plus haut. Ce calcul a été fait sur quinze malades ayant eu des prélèvements d'ascite très rapprochés jusqu'à six heures après l'injection.

.../...

En fait, la concentration en albumine de l'ascite étant très variable d'un malade à un autre, il est nécessaire d'étudier, non pas les taux de transfert exprimés en litres par heure, mais les flux exprimés en grammes par heure.

DYKES et JONES (9) trouvent des taux de transfert d'albumine du plasma vers l'ascite et de l'ascite vers le plasma significativement différents. Ils trouvent que le taux, exprimé en grammes d'albumine transférée par jour est deux fois plus important du plasma vers l'ascite que de l'ascite vers le plasma.

Nous-mêmes , dans IO cas, c'est-à-dire dans 66% des cas, nous trouvons que le taux est nettement supérieur dans le sens du plasma vers l'ascite ; mais dans cinq cas, c'est-à-dire dans 33% des cas, il est supérieur dans le sens de l'ascite vers le plasma. Si nous faisons la moyenne sur les quinze cas du rapport des taux de transfert du sang vers l'ascite à celui de l'ascite vers le sang, nous la trouvons égale à I,39 ; cette moyenne est de I,84 si nous n'envisageons que les cas où le transfert du sang vers l'ascite est le plus grand.

En ne considérant que les malades pour lesquels le flux d'albumine du sang vers l'ascite est supérieur à celui de l'ascite vers le sang, nous trouvons un taux de transfert de I,I6g/heure dans le premier sens et de 0,68g/heure dans le sens inverse.

Il y aurait donc, en moyenne chez IO malades, unflux net d'albumine du plasma vers l'ascite de 0,48g/heure, ce qui correspond, pour 24 heures, à l'équivalent en albumine de 300 cc de plasma.

En fait, il faut considérer ces résultats cas par cas. En effet, quelques-uns des malades étudiés avaient eu plusieurs mesures de leur volume d'ascite, nous avions donc, chez eux, plusieurs mesures des taux de transfert entre les compartiments ascitique et vasculaire

.../...

C'estainsi, par exemple que PIN... a eu trois mesures, correspondant à trois états différents puisque correspondant à trois volumes de son ascite différents.

Voici le tableau indiquant, lors de chaque étude, le volume de son ascite et les taux de transfert, exprimés en g/heure, du sang vers l'ascite et de l'ascite vers le sang, le rapport de ces deux taux ainsi que les dates auquelles l'examen a été pratiqué.

Date	Volume d'ascite litres	taux transfert sang → ascite g/heure	taux transfert ascite → sang g/heure	Rapport des taux col 3 /col 4.
I	2	3	4	
I4 Juin	7,0	2,3	I,78	I,30
28 juin	5,2	0,676	0,550	I,23
29 Juin	2,3	I,07	3,78	0,283

Nous voyons que lorsque la malade avait une ascite abondante, le I4 juin, le taux de transfert du sang vers l'ascite était nettement supérieur à celui de l'ascite vers le sang. Il y avait même un flux net d'albumine, du sang vers l'ascite, de 0,52g/heure. Or ce malade avait une concentration sanguine d'albumine constante pendant cette quinzaine de jours qu'a duré cette étude, et égale à 24g/litre. Par jour, il y avait donc un flux net d'albumine du sang vers l'ascite de I2,4g, ce qui correspond à l'équivalent de 520 cc de plasma. Ces I2,48g pénétraient dans l'ascite, dont la concentration en albumine était restée constante et égale à 6g/litre ; le volume d'ascite de ce malade devait donc augmenter d'environ 2 litres par jour.

Sous l'influence des médications, son volume d'ascite a diminué et est devenu égal à 5,2 litres ; nous voyons alors que les taux de trans-

fert entre les deux compartiments ascitique et vasculaire ont diminué et leur rapport a diminué aussi. Le flux net du sang vers l'ascite n'est plus que de 0,I26 g/h ce qui correspond, pour 24 heures, à l'équivalent de I26 cc de plasma. Le volume d'ascite ne devait plus augmenter que de 500 cc par jour.

Les médications continuant à avoir un effet supérieur à celui qui résulterait des échanges entre compartiments vasculaire et ascitique, le volume de l'ascite est devenu égal à 2,3 litres. Nous voyons alors que les taux de transfert sont totalement changés car leur rapport devient inférieur à l'unité c'est-à-dire que le flux net d'albumine a changé de sens, il est maintenant de l'ascite vers le sang et égal à 2,7Ig/heure. A ce moment là, il semble inutile de continuer à donner au malade des médicaments en vue de diminuer son ascite car cette dernière diminue d'elle même.

Le fait que nous ayons un taux de transfert du sang vers l'ascite soit supérieur, soit inférieur à celui de l'ascite vers le sang semble pouvoir s'expliquer aisément par l'évolution de l'état du sujet : si le malade est en période de "récupération", le taux de transfert du sang vers l'ascite est inférieur à celui de l'ascite vers le sang, si au contraire le malade voit son état s'aggraver, le taux de transfert du sang vers l'ascite est supérieur à celui de l'ascite vers le sang.

Nous pourrions dresser, de la même manière, les tableaux correspondants à deux autres malades étudiés de la même façon :

.../...

Malade RAI...

Date I	Volume d'ascite litres 2	Taux transfert sang → ascite g/heure 3	Taux transfert ascite → sang g/heure 4	Rapport des taux col 3/col. 4
25 Nov.	II,4	I,68	0,852	I,97
5 Déc.	6,0	I,I9	2,04	0,583
I7 janv	7,6	I,I4	3,79	0,300

Le 25 Novembre, le flux net du sang vers l'ascite était de I9,9g d'albumine par jour. La concentration plasmatique étant de 28g/litre d'albumine, et celle de l'ascite de I7g/litre, cela voulait dire qu'ilpassait, par 24 heures, du sang vers l'ascite, l'équivalent en albumine de 700 cc de plasma et que l'ascite avait tendance à augmenter de volume de I,I7 litres par jour.

Le 5 Décembre, le malade était en phase de récupération ; il y avait un flux net de l'ascite vers le sang de 0,85g/heure, soit de 20,40g par jour ; l'ascite avait donc tendance à diminuer de I,2 litres par jour.

Entre le 5 Décembre et le I7 Janvier, l'état du malade s'était à nouveau aggravé. Le I7 janvier, le malade était à nouveau dans une phase de récupération, le flux net d'albumine étant dans le sens ascite vers le plasma.

.../...

Malade DAL...

Date	Volume d'ascite litres	Taux transfert sang → ascite g/heure	taux transfert ascite → sang g/heure	Rapport des taux col 3/col 4
I	2	3	4	
5 Octobre	5,2	I,46	0,734	I,9
6 Octobre	I,6	0,I80	0,I23	I,46

Ici, bien que le volume d'ascite soit de I,6 litres, le flux net d'albumine est dans le sens sang → ascite ; ceci vient du fait que, si le volume a nettement diminué d'un jour à l'autre, c'est parce qu'il a été procédé à une ponction d'ascite. Les taux de transfert avaient cependant tendance à s'égaliser puisque leur rapport n'est plus égal qu'à I,46.

L'exemple le plus frappant est celui d'un malade que nous avons étudié pendant douze jours selon le protocole décrit précédemment et chez lequel nous n'avions pas pu maintenir un état stable. En douze jours, son poids avait diminué de 6kgs, passant de 72 à 66kgs, son tour de ventre au niveau de l'ombilic de I05 cm à 9I cm. Il était manifeste que ce malade était en phase de "récupération". Nous avons constater que, durant ces douze jours, l'activité spécifique de son asciteavait très peu varié, ce qui signifierait qu'il n'y avait plus d'échange bidirectionnel de l'ascite avec un quelconque autre compartiment et que l'eau sortait de la cavité péritonéale avec son albumine, c'est-à-dire que le flux d'albumine du compartiment sanguin vers l'ascite était nul, seul le flux d'albumine de l'ascite vers le sang existait.

On peut donc dire que lorsque l'état du malade cirrhotique ascitique s'aggrave, le flux net est dans le sens du compartiment sanguin vers le compartiment ascitique et a tendance à augmenter. Lorsque l'état de ce

.../...

malade s'améliore, le flux net, qui allait dans le sens plasma vers l'ascite a tendance à diminuer, et même à s'inverser, c'est-à-dire qu'il est alors dans le sens ascite vers le plasma, en fin de "récupération".

- C O N C L U S I O N S -

Nous avons étudié, vu sous l'angle de l'exploration fonctionnelle applicable à la biologie humaine, diverses molécules radioactives permettant de déterminer le métabolisme des protéines : c'est ainsi que nous avons utilisé la sérum albumine marquée à l'iode I3I, la sérum albumine marquée au chrome 5I et le polyvinylpyrrolidonne marqué à l'iode I3I.

Il nous est apparu qu'il était difficile de déterminer avec précision, dans les conditions imposées par la pathologie, les différents paramètres qui interviennent dans la cinétique de la sérum albumine. Malgré cela, nous avons tenté de trouver des méthodes assez simples pour que cette étude du métabolisme de l'albumine puisse être considérée comme un examen de routine et par conséquent être faite dans un laboratoire d'analyses sans trop de difficultés.

I) Nous avons tout d'abord déterminé la demi-vie, le pool et le taux de dégradation de la sérum albumine I^{I3I} en comparant les méthodes de calcul proposées par STERLING, VALLEE, MATTHEWS et PEARSON, VEALL et VETTER, à partir d'une injection intraveineuse de sérum albumine marquée à l'iode, de prélèvements sanguins quotidiens pendant dix jours, des prélèvements urinaires et fécaux pendant cette même période.

Deux méthodes de calcul nous ont paru supérieures aux autres.

- l'une, celle de STERLING, ne fait intervenir que les prélèvements sanguins. Elle nous permet de calculer la période biologique de la sérum albumine.

..../...

- l'autre, celle de PEARSON, VEALL et VETTER dite du point d'équilibre fait intervenir tous les prélèvements effectués.

a) La comparaison de la période biologique de l'albumine déterminée par cette dernière méthode, à celle calculée précédemment. nous indique si, chez le malade, le catabolisme et l'anabolisme sont en équilibre ; il en est ainsi si le rapport des périodes biologiques de l'albumine calculées d'une part, selon la méthode de STERLING, d'autre part par la méthode de PEARSON, se trouve situé entre 0,73 et I,67. Si le rapport est inférieur à 0,73, cela veut dire que l'anabolisme est supérieur au catabolisme ; s'il est supérieur à I,67, le catabolisme est supérieur à l'anabolisme.

b) La valeur du pool total n'est calculée que par la méthode de PEARSON, VEALL et VETTER. Il est nécessaire, pour que ce résultat prenne toute sa valeur pathologique, de le rapporter non seulement au poids actuel du malade mais aussi à son poids avant qu'il ne soit malade, car la différence entre les deux appréciations reflètent la perte dûe à l'état de maladie.

c) Il en est de même pour la détermination de la quantité d'albumine dégradée par jour. Il est plus intéressant, chez les malades ayant une hypoprotidémie importante, de déterminer le taux de dégradation car, dans ces cas là, il est plus significatif du point de vue pathologique que ne l'est la quantité d'albumine dégradée.

II) Nous avons ensuite déterminer les fuites protéiques au niveau de l'estomac par le dosage chimique au biuret, par la sérum albumine à l'iode I3I et la sérum albumine au Cr^{5I}. Nous en concluons que la méthode la plus simple et suffisamment précise est la détermination des quantités de protéines dans le suc gastrique par la technique de dosage au biuret, les méthodes utilisant les molécules radioactives étant trop entachées d'erreur.

.../...

Nous avons étudié le temps de passage des molécules d'albumine du plasma dans la secrétion gastrique ; ce temps trouvé très court, nous permet de penser que les protéines retrouvées dans le suc gastrique proviendraient plus probablement d'un transudat plasmatique que d'un transudat des liquides interstitiels. Certaines propriétés de ces protéines, telle que le pouvoir tampon, ont été jusqu'à présent attribuées à la seule secrétion alcaline de l'estomac.

De plus, nous avons montré que plus de 50% des protéines dégradées chez le sujet normal le sont au niveau de l'estomac, contrairement à ce qui était admis jusqu'à présent, à savoir que la dégradation des protéines se faisait en majeure partie au niveau de l'intestin.

III) Chez les cirrhotiques ascitiques, nous avons étudié le passage de lalbumine à travers la membrane péritonéale après une injection de sérum albumine radioactive, soit dans le plasma, soit dans le liquide d'ascite. Des prélèvements sanguins et ascitiques quotidiens durant quinze jours nous ont permis de déterminer les flux entre les deux compartiments vasculaire et ascitique. Il en résulte que le flux net d'albumine est dans le sens du compartiment sanguin vers le compartiment ascitique et a tendance à augmenter, lorsque l'état du malade s'aggrave. Le flux net a tendance à diminuer et même à s'inverser lorsque l'état du malade s'améliore.

- B I B L I O G R A P H I E -

I - BEEKEN W.L., W. VOLWILER, P.D. GOLDSWORTHY, L.E. GARBY, W.E. REYNOLDS, R. STOGSDILL et R.S. STEMLER.
Studies of I^{131} albumin catabolism and distribution in normal young male adults.
The Journal of Clinical Investigation 1962, 41,6, pp 1312-1333.

2 - BERNIER J.J.
Etude clinique, physiologique et physiopathologique de la secrétion gastrique post-histaminique.
Thèse, Paris, 1952.

3 - BERSON S.A., R.S. YALOW, S.S. SCHREIBER et J. POST.
Tracer expériments with I^{131} labelled human serum albumin : distribution and degradation studies.
The Journal of Clinical Investigation 1953 - 32, pp 746-768.

4 - BORSOOK H., et G.L. KEIGHLEY.
Proceedings of the Royal Society London.
1935, 118, 488.

5 - BROWNELL G.L., M. BERMAN et J.S. ROBERTSON.
Nomenclature for tracer cinetics.
The International Journal of Applied Radiation and Isotopes 1968, 19, pp 249-262.

.../...

6 - BURHOL P.G.
Total nitrogen in the gastric juice of patients with cancer and peptic ulcer of the stomach.
A comparison of volume rate, total HCl, and chloride.
Scandinavian Journal of gastroentérology I967, 2,2.

7 - CAMPBELL R.M., D.P. CUTHBERTSON, C.M. MATTHEWS, et A.S. Mc FARLANE.
Behaviour of C^{I4} and I^{I3I} labelled plasma proteins in the rat.
Intern. J. Appl. Radiation Isotopes I956, I, 66.

8 - COHEN S., T. FREEMAN, et A.S. Mc FARLANE.
Metabolism of I^{I3I} labelled human albumin.
Clinical Science I96I, 20, I6I.

9 - DYKES P.W. et J.H. JONES.
Albumin exchange between plasma and ascitic fluid.
Clinical Science I968, 34, I, pp I85-I97.

IO - DYKES P.W.
The rate of distribution and catabolism of albumin in normal subjects and in patients with cirrhosis of the liver.
Clinical Science I968, 34,I, pp I6I-I83.

II - GILL J.R. Jr et F. C. BARTTER.
Abnormal albumin metabolism as a cause of "Idiopathic" oedema.
The Journal of Clinical Investigation I967, 46,6, I060.

.../...

I2 - GITLIN D., B.H. LANDING et A. WHIPPLE.
The localization of homologous plasma proteins in the tissues of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies.
Journal of experimental Medicine I953, 97, I63.

I3 - GLASS et ISHIMORI.
Passage of Serum albumin into the stomach. Its detection by paper electrophoresis of gastric juice in protein-losing gastropathies and gastric cancer.
American Journal of digestive diseases I96I, 6, pp I03-I33.

I4 - HOLLANDER F.
The composants of gastric secretion.
American Journal of digestive disease I936, 3, 65I.

I5 - HONGER P.E.
Albumin metabolism in normal pregnancy.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation I968, 2I, I, pp 3-9.

I6 - JAMES W.P.T. et A.M. HAY.
Albumin metabolism : effect of the nutritional state and the dietary protein intake.
The Journal of Clinical Investigation I968, 47,9, pp I958-I972.

I7 - JEEJEEBHOY K.N. et N.F. COGHILL
The measurement of gastrointestinal protein loss by a new method.
GUT I96I, 2, p. I23.

.../...

I8 - JEEJEEBHOY K.N.
Cause of hypoalbuminaemia in patients with gastrointestinal and cardiac disease.
Lancet I962, I, p 343.

I9 - JENSEN H., N. ROSSING, S.B. ANDERSEN et S. JARNUM.
Albumin metabolism in the nephrotic syndrome in admets.
Clinical Science I967, 33, 3, pp 445-457.

20 - KERR R.M., J.J. DU BOIS et P.R. HOLT.
Use of I^{I25} and Cr^{5I} labelled albumin for the measurement of gastrointestinal and total albumin catabolism.
The Journal of Clinical Investigation I967, 46, I2, pp 2064-2082.

2I - LAMBLING A., J.J. BERNIER, J. BADOZ-LAMBLING, et CH. DIVES.
Contribution à l'étude de la physiologie gastrique.
Semaine des Hôpitaux de Paris I956 p I677.

22 - LAMBLING A., J.J. BERNIER, J. BADOZ-LAMBLING.
L'exploration fonctionnelle de l'estomac.
Archives des maladies de l'Appareil Digestif I960, 49 p I073.

23 - LEWALLEN C.G., M. BERMAN et J.E. RALL.
Studies of iodoalbumin metabolism : I) a mathematical approach to the kinetics.
The Journal of Clinical Investigation I959, 38, pp 66-87.

24 - LEWALLEN C.G., J. RALL, et M. BERMAN.
Studies of iodoalbumin metabolism II) The effects of thyroid hormone.
The Journal of Clinical Investigation.I959, 38, pp 88-IOI.

25 - Mc FARLANE A.S.
Labelling of plasma proteins with radioactive iodine.
Biochemical Journal I956, 62, I35.

26 - Mc FARLANE A.S.
The behaviour of I^{I3I} labelled plasma proteins in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci. I957, 70, pp I9-25.

27 - Mc FARLANE A.S.
Efficient trace-labelling of proteins with iodine.
Nature I958, I82 p 53.

28 - MOURIDSEN H.T.
Turnover of human serum albumin before and after operations.
Clinical Science I967, 33, pp 345-354.

29 - PIRIE N.W.
Protein metabolism
Proceedings of the Royal Society of Medicine I967, 60, pp I065-I076.

30 - PIPER D.W., E.M. GRIFFITH, B.H. FENTON, D. BEESTON.
Protein content of gastric juice. I - A study of the validity of the biuret reaction in [illegible] protein concentration after peptic digestion and acid hydrolysis of protein.
GUT I965, 6, pp 599-60I.

3I - ROSSING N. et H. JENSEN.
Metabolic studies of different albumin preparations.
Clinical Science I967, 32, pp 89-99.

32 - ROSSING N. et O. BARENHOLDT.
Whole-body counting in metabolic studies of I^{I3I} labelled albumin.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation I967, I9, 4, pp 33I-338.

.../...

33 - ROSSING N.
The normal metabolism of I^{I3I} labelled albumin in man.
Clinical Science I967, 33, 3, pp 593-602.

34 - ROSSING N.
Metabolism of ^{I3I}I. labelled albumin in patients with acute infections liver diseases.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation I968, 2I, I, pp 26-32.

35 - RUBINI M.E. et T.W. SHEEHY.
Exsudative enteropathy. I. A comparative study of Cr^{5I} Cl and I^{I3I} PVP.
Journal of laboratory and Clinical Medicine I96I, 58, pp 892-90I.

36 - SCHOENHEIMER R.
The dynamic state of body constituents.
Harvard University Press Cambridge (Mass) I942.

37 -SCHOENHEIMER R., G. RITTER, D. RITTENBERG et M. HEIDELBERG.
J. Biol. Chem. I942, I44, 545.

38 - SELLERS A.L., J. KATZ, G. BONORRIS et S. OKUAYAMA.
Determination of extravascular albumin in the rat.
The Journal of laboratory and Clinical Medicine I966 68,2, pp I77-I85.

39 - SELLERS A.L., J. KATZ et G. BONORRIS.
Albumin distribution in the nephrotic rat.
The Journal of laboratory and Clinical Medicine I968 Mars pp 5II-5I6.

.../...

40 - SEMB L.S., J. MYREN et O.P. FOSS.
Total protein and total nitrogen in gastrin-stimulated gastric secretion of man.
Scandinavian Journal of gastroenterology I967, 2, 3.

4I - STERLING K.
The turnover rate of serum albumin in man as measured by I^{I3I} tagged albumin.
The Journal of Clinical Investigation I95I, 30, I228.

42 - TAVILL A.S., A. CRAIGIE et V.M. ROSENOER.
The measurement of the synthetic rate of albumin in man.
Clinical Science I968, 34, I, pp I-28.

43 - VANFRAECHEM J. et J.R. POORTMANS
Proteines plasmatiques de la sueur humaine normale.
Revue Française d'Etudes Cliniques et biologiques.I968,I3,4, pp 383-386

44 - VAN TONGEREN I.H.M.
Problems concerning the use of Cr^{5I} compounds for the demonstration of enteric protein loss.
Gastroenterology I967, 53, 4.

45 - VEALL N. et H. VETTER.
Radioisotope techniques in clinical research and diagnosis.
Ed. Butterworth I958.

46 - WALDMANN T.
Gastrointestinal protein loss demonstrated by Cr^{5I} labelled albumin.
Lancet, I96I, July, p I5.

.../...

47 - WALDMANN T.
The use of Cr^{51} labelled albumin in the study of protein-losing enteropathy.
Protides of the biological fluids, proceedings of the IIth colloquium Bruges 1963.

48 - WALDMANN T.A., R.D. WOCHNER et W. STROBER.
The rôle of the gastrointestinal tract in plasma protein metabolism.
Gut, 1969, 46 pp 275-285.

49 - WALKER-SMITH, A.P. SKYRING et S.P. MISTILIS.
Use of $^{51}Cr\ Cl_3$ in the diagnosis of protein-losing enteropathy.
Gut 1967, 8,2, pp 166-168.

50 - WOCHNER R.D., S.M. WEISSMAN, T.A. WALDMANN, D. HOUSTON et N.I. BERLIN.
Direct measurement of the rates of synthesis of plasma proteins in control subjects and patients with gastrointestinal protein loss.
The Journal of Clinical Investigation 1968, 47,5, pp 971-982.

51 - WORNING H., E. AMDRUP et F.W. HENRIKSEN.
Experimental Studies on the intestinal flow using Cr^{51} as indicator.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1966, 1,2, pp 111-120.

52 - VALLEE G., J.S. BELIN, C. BEAUGAS, L. GOIOT et J.C. PAGES.
Programme approchant par une courbe pluri-exponentielle de données expérimentales discrètes obtenues chez l'homme par détection radioactive.
I.B.M., Service Développement scientifique.

.../...

53 - YALOW R.S. et BERSON S.A.
The distribution of I^{131} labelled human serum albumin introduced into ascitic fluid : analysis of the kinetics of a three compartment catenary transfer system in man and speculation on possible sites of degradation.
Journal of Clinical Investigation 1954, 33, 377.

54 - WILKINSON P. et C.L. MENDENHALL
Serum albumin turnover in normal subjects and patients with cirrhosis measured by I^{131} labelled albumin.
Clinical Science 1963, 25, pp. 281-292.

55 - FREEMAN T., C.M.E. MATTHEWS, A.S. Mc FARLANE, H. BENNHOLD et E. KALLER
Nature 1959, 183, 696.

56 - EWE K., SUMMERSKILL W.H.J., MARCOUX J.P., TAUXE W.N.
Metabolism of albumin in cirrhosis studied by a double-isotope technic
Digestion 1968, 1, 4, 200-208.

57 - PEARSON J.D., VEALL N., VETTER H.
A practical method for plasma albumin turnover studies.
Strahlentherapie, Sonderbound 1958, 38, 290.